FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

751

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Christian-Gérard JULIEN

né le 18 décembre 1933 à Mostaganem (Algérie)

Ancien Interne des Hôpitaux d'Alger

Présentée et soutenue publiquement le : 1966

LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES CENTRALES DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE. ETUDE ANATOMO-CLINIQUE DE CINQ OBSERVATIONS.

1966

Président : Mr. J. DELARUE, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Christian-Gérard JULIEN

né le 18 décembre 1933 à Mostaganem (Algérie)

Ancien Interne des Hôpitaux d'Alger

Présentée et soutenue publiquement le :

LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES CENTRALES DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE. ETUDE ANATOMO-CLINIQUE DE CINQ OBSERVATIONS.

Président : Mr. J. DELARUE, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN	Georges BROUET.
1er ASSESSEUR	Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR	Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques medicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELCARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	BOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

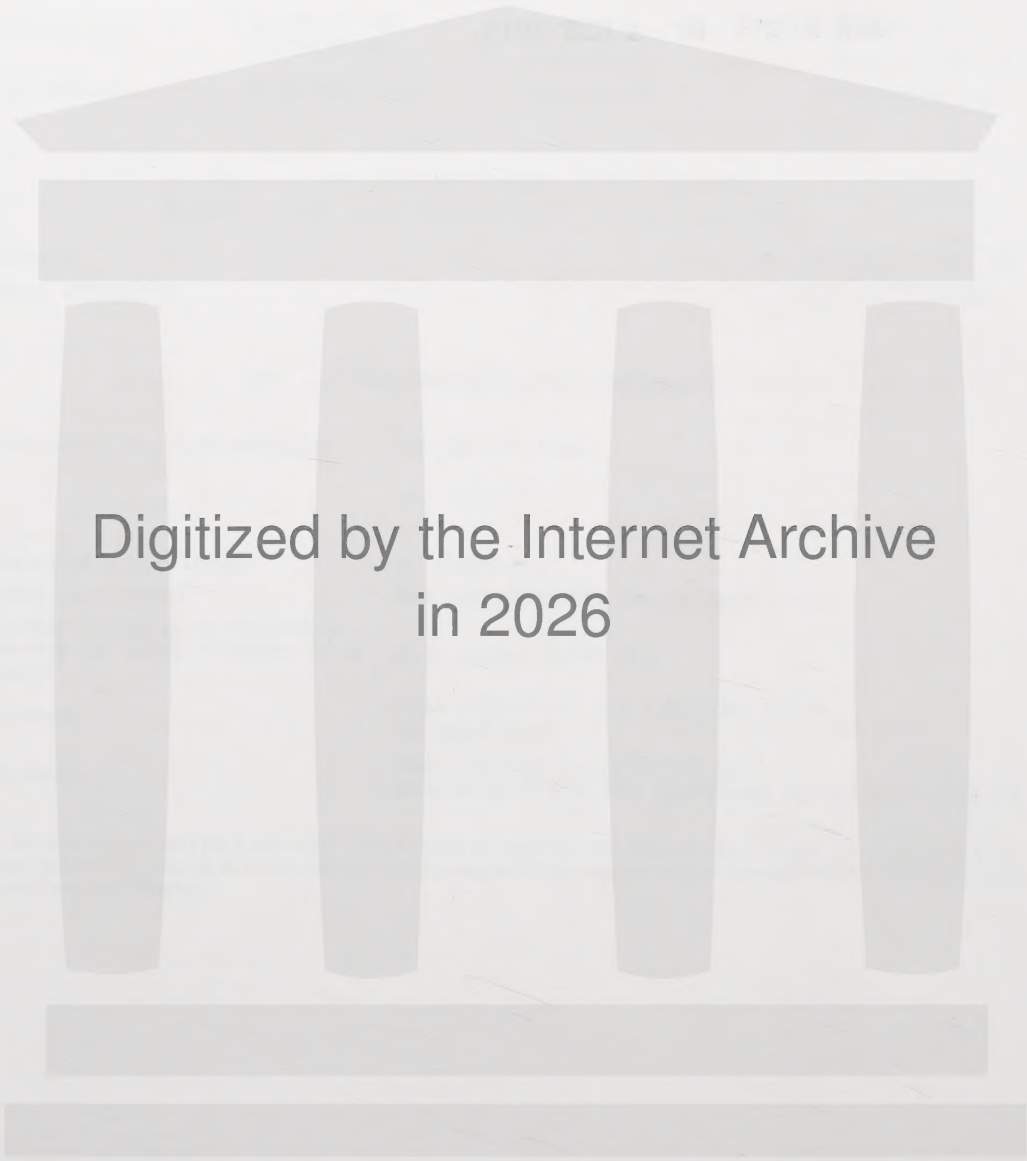
IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AUX MIENS ET A MES AMIS.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544322_0002

A notre Maître Monsieur le Professeur J. DELARUE.

Professeur d'Anatomie Pathologique.

Membre de l'Académie de Médecine.

Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait l'honneur de présider
cette thèse.

A notre Maître Monsieur le Professeur R. GARCIN

Professeur de Clinique Neurologique

Médecin de la Salpétrière

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur.

A notre Maître Monsieur le Professeur J. LEBON

Professeur Honoraire de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine d'Alger.

Commandeur de la Légion d'Honneur.

A notre Maître Monsieur le Professeur J. SUTTER.

Professeur de Clinique Psychiatrique, Faculté de Médecine de MARSEILLE.

Médecin des Hôpitaux.

Officier de la Légion d'Honneur.

A notre Maître Monsieur le Professeur M. FABREGOULE.

Professeur à la Faculté de Médecine de LILLE.

Médecin des Hôpitaux.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

A Monsieur le Professeur R. BASTIN

Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Professeur J. WEILL

Professeur au Collège de Médecine
Médecin de l'Hôpital Bretonneau
Officier de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Professeur R. WORMS

Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

A Messieurs les Professeurs Agrégés :

A. BUGE
D. LAPLANE
M. LEGRAIN
Y. PELICIER
P. RONDOT

A Madame le Docteur N. DEBEYRE

A notre Maître Monsieur le Professeur J. ROBERT D'ESHOUGUES.

Professeur à la Faculté de Médecine de LILLE.

Médecin des Hôpitaux.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux et à la Faculté Française de Médecine d'ALGER.

EXTERNAT :

Professeur E. HADIDA

Professeur P. LOMBARD

Professeur M. FABREGOULE

Professeur A. HUGUENIN

Professeur J. ROBERT D'ESHOUGUES.

INTERNAT :

Professeur M. FABREGOULE

Professeur J. SUTTER.

A nos Maîtres dans les Höpitaux et à la Faculté de Médecine de PARIS.

Professeur P. MOLLARET

Professeur M. DEROT

Professeur S. DE SEZE

Professeur R. GARCIN

Professeur F. LHERMITTE

Professeur P. CASTAIGNE

Professeur Agrégé A. BUGE.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. LAPRESLE

A Monsieur le Professeur Agrégé J. ROUJEAU

A Monsieur le Professeur Agrégé M.F. KAHN

A Madame G. VERHAGUE

Bibliothécaire.

A Mademoiselle F. DE LAPASSE.

Bibliothécaire.

I N T R O D U C T I O N

Les lésions histologiques observées au cours du Lupus Erythémateux Disséminé aigu sont connues depuis les travaux de LIBMAN et SACHS (1924), GROSS (1932), BAEHR, KLEMPERER et SCHIFFRIN (1935), GINZLER et FOX (1940). La systématisation des ces lésions est due à KLEMPERER, POLLACK et BAEHR (1941) qui firent entrer cette affection dans le cadre des "Maladies du Collagène".

Ce concept réunit un groupe de maladies aiguës ou chroniques d'expression clinique fort dissemblable, telles que le rhumatisme articulaire aigu, la périartérite noueuse, la sclérodermie, les dermatomyosites, la polarthrite chronique rhumatoïde, mais possèdent en commun une atteinte diffuse du tissu confonctif dont la lésion fondamentale est l'altération fibrinoïde du collagène qui résulte d'une dépolymérisation histologiquement apprèciable par une modification des affinités tinctoriales de la substance fondamentale.

Ces lésions, par ailleurs, dépourvues de toute spécificité, à l'exception des corps hématoxyliques de GROSS, présentent dans le Lupus Erythémateux Disséminé, une topographie essentiellement vasculaire responsable d'atteintes viscérales multiples, notamment l'atteinte du système nerveux central à tous les niveaux.

La diffusion des lésions encéphalo-médullaires constatées, la multiplicité des tableaux cliniques observés, contrastent avec le nombre encore limité d'observations anatomo-cliniques avec étude histologique du Système Nerveux Central.

Cette étude rapporte cinq cas anatomo-cliniques de Lupus Erythémateux Disséminé étudiés dans le service de notre Maître Monsieur le Professeur GARCIN.

Au cours de la première partie, la revue des observations de la littérature permettra de préciser les caractères cliniques, biologiques et électro-encéphalographiques des manifestations neurologiques centrales.

Dans la deuxième partie, l'étude anatomique envisagera après les

altérations du Système Nerveux Central décrites dans la littérature, puis la systématisation particulière de celles-ci.

Dans la dernière partie, lors de l'analyse des cinq cas personnels, nous insisterons sur les corrélations anatomo-cliniques.

ooOoo

H I S T O R I Q U E

I - KAPOSI, en 1872, décrivit un lupus aigu disséminé, aigu et fébrile avec arthralgies, épanchement articulaire et manifestations viscérales multiples, d'évolution fatale dans la moitié des cas ; il signala alors pour la première fois des troubles neuro-psychiques.

II - Puis une longue période allait s'ouvrir, durant laquelle cette affection ne semblait pas devoir sortir du cadre de la dermatologie.

Effectivement, durant les soixante années suivantes, pratiquement aucune allusion aux troubles neurologiques et psychiatriques, ne fut faite dans les nombreuses observations du Lupus Erythémateux Disséminé, dont le tableau clinique allait par ailleurs s'enrichir progressivement.

- En effet, en 1891, BESNIER et DOYON insistèrent sur la fréquence des manifestations articulaires et rénales ; PERNET, dans sa thèse en 1908, individualisa le Lupus Erythémateux aigu d'emblée, qui fut dénommé "Lupus exanthématique" ; ses rapports avec le Lupus Erythémateux Chronique furent discutés. En 1911, LIBMAN, puis LIBMAN et SACHS en 1924, individualisèrent une forme inconnue d'endocardite valvulaire et mitrale, verruqueuse et abactérienne dont l'assimilation au Lupus Erythémateux ne fut établie que plus tard avec les travaux de BAEHR (1931), de GROSS (1932), de BAEHR, KLEMPERER et SCHIFFRIN (1935).

La maladie de LIBMAN-SACHS devint alors synonyme de Lupus Erythémateux aigu avec lésions viscérales ou de Lupus Erythémateux du type KAPOSI-BESNIER.

LIAN, SIGUIER, DUPERRAT et SARRAZIN proposèrent en 1947 de dénommer cette affection "Lupo-Erythémato-Viscérite Maligne".

La dénomination de Lupus Erythémateux systémique proposée par la suite, insistait sur la possibilité de formes latentes ou prolongées à coté des formes aiguës.

- Durant cette longue période, quelques auteurs notèrent la possibilité de manifestations neuro-psychiques au cours du Lupus Erythémateux Disséminé, mais ces observations demeurèrent isolées et dispersées.

BOWEN, en 1896, au cours d'une de ses nombreuses études du Lupus Erythémateux Disséminé, notait des troubles du comportement chez une de ses malades ; OSLER, en 1903, insistait sur la possibilité d'hémiplégie avec aphasie, et BAUM rapporta un cas de délire aigu au cours de l'évolution d'un Lupus Erythémateux.

De même, en 1934, TREMAINE signala l'éventualité d'une hémorragie sous-arachnoïdienne, JARCHO, en 1936, constata chez un de ses cinq cas d'Erythémato-Viscérite observés à l'autopsie, des lésions diffuses des vaisseaux cérébraux, des zones d'encéphalomalacie du cortex cérébral et de la corne d'AMMON sans symptomatologie clinique correspondante, et en 1940 KEIL décrivit un cas de "Méningo-encéphalite chronique".

III - A partir de cette date, les observations devaient se multiplier et permettre une meilleure connaissance des troubles neuro-psychiques : GLUXTON et KRAUSE (1943), DALY (1945), ROTHMAN et FELSHER (1947), SEDWICK et VON HAGEN (1948), TUMULTY et HARVEY (1949), BAUER, RILEY et COHEN (1950), VESEY et NELSON (1950), BRUNSTING, SLOCUMB et DIDCOCT (1951), SAYRE et BAILLEY (1952), BERTRAND et BONNET (1954), TUMULTY (1954).

Les premières études d'ensemble anatomo-cliniques apparurent alors :

- En 1951, RUSSELL, HASERICK et ZUCKER, à l'occasion de 10 cas personnels effectuant la revue de 144 observations parues dans la littérature depuis 1935, firent une remarquable étude de l'épilepsie au cours du Lupus Erythémateux Disséminé.

- A la suite des 3 observations anatomo-cliniques de GLASER (1952), soulignant la diffusion des foyers d'encéphalomalacie secondaire à des lésions sous-intimales et pariètales des artérioles cérébrales, identiques à celles remarquées dans les viscères, MALAMUD et SAVER (1954), à partir de trois cas personnels, effectuèrent une revue générale des 17 cas neuro-pathologiques de la littérature et précisèrent les trois modalités de lésions rencontrées.

Ces auteurs distinguèrent alors :

- Les syndromes cérébraux spécifiques, résultant de lésions vasculaires de type aigu ou chronique.

- Les encéphalopathies toxiques dues à l'insuffisance rénale.

- Les désordres "fonctionnels" ne présentant qu'une pathologie cérébrale mineure.

- SIEKERT et CLARK en 1955, insistèrent sur les manifestations neurologiques précédant l'extériorisation de la maladie et soulignèrent après PIPER (1953), la possibilité exceptionnelle d'ailleurs, de lésions médullaires.

- Enfin, le rapport de notre Maître, Monsieur le Professeur GARCIN (1955) à la XXe Réunion Neurologique Internationale, consacrée aux "Aspects Neurologiques des maladies dites du Collagène", fut la première synthèse en langue française de toutes les études antérieures.

IV - Les travaux ultérieurs s'attachèrent par suite de la fréquence croissante des cas rapportés, à une meilleure connaissance clinique et anatomique des Manifestations Neurologiques Centrales du Lupus Erythémateux Disséminé.

- C'est ainsi que les manifestations épileptiques qui constituent le tableau neurologique le plus fréquemment observé furent étudiées chez l'adulte particulièrement par CLARK et BAILEY (1956), LENG-LEVY (1960), LOSADA et GARCIA, FULTON et DYKEN (1964), OTTAVIANI et MANDELLI (1965) et chez l'enfant par ZETTERSTROM et BERGLUND (1956), SCHAPOSNIK et VAZOUEZ (1963) et surtout JACOBS (1963) qui insistèrent sur la fréquence du petit mal.

Après les travaux initiaux de RUSSEL, l'étude électro-encéphalographique fut poursuivie par LEWIS, SINTON et KNOTT (1954) puis par BAS et VACHTENHEIM (1963) qui soulignèrent la prédominance des anomalies électriques diffuses, et asymétriques, l'absence de toute spécificité des tracés.

L'incidence de certaines thérapeutiques a été précisée ; notamment la corticothérapie étudiée par PRESTHUS et SKULSTAD (1957) et surtout DUBOIS (1952 - 1956 - 1962) qui insistèrent sur son éfficacité à l'égard des accidents convulsifs, l'intérêt des doses massives dans l'état de mal convulsif comme dans les formes hautement évolutives de la Maladie Lupique.

Par ailleurs, le rôle de certaines drogues anti-comitiales dont les hydantoïnes, les oxazolidines-diones, le phénobarbital, après la publication initiale de MIESCHER et DELACRETAZ en 1958, a été particulièrement précisé par un certain nombre d'auteurs parmi lesquels RUPPLI et VOSSEN, LINDQUIST (1957), RALLISON et CARLISLE (1961), BENTON et TYNES (1962) et surtout JACOBS, SHULMAN en 1963. La notion du rôle inducteur ou révélateur de ces médications dans l'apparition d'un Lupus Erythémateux Disséminé s'est progressivement dégagée des travaux de HOLLEY (1964), de WILSKE (1965) parallélement à l'étude d'ALARCON-SEGOVIA (1965) du Syndrome lupoïde hydralazinique. La définition par ces auteurs d'une "Diathèse Lupique" rejoignant le concept de "Collagenoses Infra-cliniques" formulé par SIGUIER dès 1957, s'associe à la conception pathogénique immunologique de la Maladie Lupique.

- Les troubles psychiques qui occupent par leur fréquence le deuxième rang des manifestations neurologiques centrales du Lupus Erythémateux Systémique ont été l'objet des études de HANRAHAN (1954), HASERICK en 1955, CLARK et BAILEY l'année suivante, CARES et WEINRERG en 1958, O'CONNOR (1959), STERN et ROBBINS (1960) dans leur classification des manifestations psychiatriques observées insistèrent sur la multiplicité des tableaux cliniques, sur l'importance des épisodes psychotiques aigus correspondant dans la majorité des cas à des lésions cérébrales diffuses.

A la suite de ROGER, RANCE et POINSO (1955) qui définirent la forme psychique d'emblée du Lupus Erythémateux FESSEL et SOLOMON en 1960 soulignèrent l'éventualité de troubles psychiatriques antérieurs à toutes autres manifestations classiques de la Maladie Lupique.

Après la revue générale de la littérature pédiatrique concernant cette affection par ROYER en 1962, RICHARD et HUAULT dans leur thèse insistèrent sur la fréquence des manifestations psychiques au cours du Lupus Erythémateux chez l'enfant.

La thèse de ROY inspirée par MICHAUX en 1964 constitue l'étude la plus complète des troubles psychiatriques observés dans la Lupo Erythémato-viscérite Maligne.

Le rôle de facteurs prédisposants à l'apparition de ces manifestations a été invoqué, notamment les anomalies antérieures de la personnalité par BRODY (1956), LIEF et SILVERMAN (1960), MICHAUX, GALLOT, KOUPERNIK et KOCHNEVIS (1961), la corticothérapie dont l'action déterminante dans la génèse des troubles psychiques avait été soutenue par SOFFER, ELSTER et HAMERMAN (1954) a vu sa responsabilité considérablement réduite et ses indications s'élargir à la suite des observations de GLASER (1955) et surtout de J.F. O'CONNOR, DUBOIS, Mc EWEN et RAGAN en 1959, de STERN et ROBBINS en 1960 et récemment O'CONNOR et MUSHER (1966).

En dehors des lésions cérébrales dues au Lupus Erythémateux, l'éventualité de l'insuffisance rénale, des troubles végétatifs graves, de l'hyperthémie a été reconnue comme facteur adjuvants atténuant considérablement la spécifécité lupique des manifestations psychiatriques comme des accidents convulsifs.

- La multiplicité des autres manifestations cliniques a été souligné par les études de CLARK et BAILEY (1956), ARMAS-CRUZ (1958), MIESCHER et VORLANDER (1961), COUTO (1963), DUBOIS et TUFFANELLI (1964), O'CONNOR et MUSMER (1966).

Les paralysies d'origine centrale sont avant tout à topographie hémiplégique, comme en témoignent les nombreuses publications chez l'adulte (BONARD, JORNOD et MULLER 1957, ASTORGA 1959, DE MORSIER 1962, ANDREUCCI 1963, FULTON et DYKEN) nettement plus fréquentes que chez l'enfant où elles ont été décrites par SIEKERT et CLARK (1955), COOK et WEDGWOOD (1960),

RICHARD, ROYER (1962). Elles peuvent s'associer à une aphasie (HARVEY et TUMULTY 1956, LIEF et SILVERMAN 1960, MINTZ et FRAGA 1965), à une hémianopie latérale homonyme, à une paralysie faciale centrale (ARNE 1958).

Les monoplégies sont rares, les quadriplégies exceptionnelles SILVERSTEIN (1963) insista sur la possibilité d'accidents vasculaires cérébraux inaugurant une Maladie Lupique.

Les manifestations choréïques ont fait l'objet d'une revue générale de PARADISE en 1960, suivie par les publications de ROWE, de CAMMARATA (1963), de POLLINGHER (1965), de GREENHOUSE et ALBUQUERQUE (1966).

La fréquence de l'atteinte des nerfs crâniens a été reconnue contrastant avec la rareté des syndromes cérebelleux (SERI 1953, SCHEINBERG 1956, DUBOIS 1966) et des syndromes extra-pyramidaux (BAS et VACHTENHEIM 1963).

FULTON et DYKEN (1964) après MEAGHER, MAC CCY et ROSSE (1961) signalèrent l'éventualité de manifestations pseudo-tumorales avec hypertension intra-crânienne.

Si les médullopathies sont rares, GRANGER puis MUSTATA et TRICA en 1960 décrivirent des tableaux de myélite totalement regressifs, le premier par chloroquine, le second sous corticothérapie.

GERAUD, RIBAUD et RASCOL (1964) ont rapporté un cas exceptionnel de syndrome neuro-anémique au cours d'une Maladie Lupique.

Des syndromes méningés ont été décrits en 1957 par LAPORTE, par BONARD et JORNOD. Un tableau de méningite lymphocytaire à rechutes a été observé par SIGUIER (1961).

Les tableaux de méningo-encéphalite sont parfois rencontrés, les méningo-encéphalo-myélites (VEJAJIVA 1965) demeurent exceptionnelles.

La fréquence des céphalées, des manifestations sensitives subjectives a été soulignée par la majorité des auteurs.

Les manifestations oculaires avant tout neuro-rétiniennes après l'observation initiale de KEITH en 1922 ont fait l'objet de nombreuses études anatomo-cliniques et principalement de MAUMENEE (1940), de CORDES et AIKEN (1947), de CLIFTON et GREER (1955) qui s'attachèrent à la description des exsudats rétiniens superficiels cotonneux ou "cotton-wool", constituant la "Retinopathie Dysorique" non spécifique d'ailleurs du Lupus Erythémateux Disséminé ; ils insistèrent sur les hémoragies rétiniennes superficielles, l'hyperhémie papillaire plus fréquent que l'oedème papillaire franc, et sur les altération pariétales des vaisseaux.

La publication de DOLLFUS (1950) constitue la première observation française. COCHET (1951) dans sa thèse décrivit les exsudats rétiniens profonds rétro-vasculaires.

Après les travaux de PAUFIQUE et BONNET (1953), de HARTMAN et MASSIP (1956), la thèse de MAJOLIER (1959), ARON-ROSA en 1962 dans sa thèse fit une étude générale des "manifestations oculaires des collagenoses".

ASHTON et HARRY en 1963 contribuèrent à préciser la signification anatomiques des "cytoid-bodies" lésions histologiques décrites par KURZ en 1938 et correspondants aux exsudats rétiniens superficiels.

- Les lésions anatomiques du Lupus Erythémateux Disséminé ont été l'objet de nombreux travaux.

Après le rapport de notre maitre Monsieur le Professeur J. DELARUE sur le "concept des Maladies du Collagène" lors du trente et unième congrès de médecine en 1957, la thèse de MATOSSY-RAYMOND la même année demeure l'étude anatomique générale fondamentale.

Parmi les lésions neurologiques centrales les atteintes cérébro-méningées, après les travaux de MALAMUD et SAVER, ont été retrouvées par HANRAHAN (1954), SCHEINBERG (1956), CARES et WEINBERG, LESSOF (1958), O'CONNOR (1959), STERN et ROBBINS, LIEF et SILVERMAN (1960), ANDREUCCI (1963).

FULTON et DYKEN (1964) soulignèrent la possibilité de lésions cérébelleuses associées aux précédentes. A la suite de PIPER, MEILL (1955), BAILEY, SAYRE et CLARKE (1956), HILL (1957), GRANGER (1960), MINTZ et FRAGA (1965) rapportèrent des observations anatomo-cliniques de lésions médullaires.

Enfin, DE MORSIER (1962) signala l'éventualité de lésions diffuses encéphalo-cérébello-médullaires.

L'étude anatomo-clinique de J. LAPRESLE (1962) constitue la revue générale la plus précise des manifestations neuro-psychiatriques au cours du Lupus Erythémateux Systémique.

Les manifestations neurologiques périphériques que nous n'envisagerons pas ici, ont fait l'objet d'une étude d'ensemble de TYRER (1964) inspirée par Monsieur le Professeur GARCIN.

Enfin ces études multiples des manifestations neurologiques centrales du Lupus Erythémateux Disséminé ne peuvent être dissociées des progrès biologiques avant tout immunologiques qui, en dehors des inconnues actuelles de l'étiologie de la Maladie Lupique permettent de dresser un tableau biologique spécifique et de rattacher à cette affection les tableaux cliniques les plus atypiques et notamment neuro-psychiatriques.

A cet égard la monographie de E.L. DUBOIS parue en 1966 constitue la plus remarquable synthèse.

ooOoo

PREMIERE PARTIE

ETUDE CLINIQUE

Nous envisagerons successivement les crises d'épilepsie et les troubles psychiques qui sont les manifestations les plus fréquemment observées, puis les autres atteintes du Système Nerveux Central auxquelles nous incorporerons les manifestations oculaires.

Les manifestations périphériques, les atteintes musculaires éventuellement associées aux lésions neurologiques centrales ne seront pas comprises dans le cadre de cette étude.

ooOoo

P L A N

A - Crises d'épilepsie.

B - Troubles psychiques.

C - Autres atteintes du Système Nerveux Central.

1 - Encéphalo-méningées.

- céphalées
- déficits moteurs
- mouvements choréiques
- troubles de la vision
- syndromes du tronc cérébral
- syndromes cérébelleux
- syndromes labyrinthiques
- encephalite et meningo-encéphalite
- syndromes méningés

2 - Syndromes médullaires.

D - Atteintes neuro-rétiniennes.

A - Les crises d'épilepsie.

I - Caractéristiques générales.

Les accidents comitiaux sont au premier plan des manifestations neurologiques centrales du Lupus Erythémateux Disséminé.

1) Fréquence :

a) Chez l'adulte :

L'étude des observations publiées dans la littérature permet de préciser la fréquence.

- RUSSEL, HASERICK et ZUCKER (1951) dans une étude fort importante colligéant 144 cas, notèrent des crises cométiales chez 22 malades soit dans 15 p. cent des cas.

Dans leurs 28 observations personnelles de la CLEVELAND CLINIC, ces auteurs observèrent 7 cas de crises convulsives.

- SHEARN et PIROFSKY (1952) observèrent 5 cas de crises convulsives dans leur analyse de 34 cas (15 %).

- JESSAR, LAMONT-HAVERS, RAGAN (1952) sur 323 Maladies Lupiques publiées dans la littérature de 1948 à 1952 retrouvèrent des manifestations comitiales dans 9 % des cas. Ils notèrent chez leurs 44 malades personnels des crises convulsives dans 7 % des cas.

- HARVEY, SHULMAN, TUMULTY, CONLEY et SCHOENRICH (1954) rapportèrent 18 observations de manifestations épileptiques sur un effectif de 105 Maladies Lupiques du John HOPKINS HOSPITAL de BALTIMORE.

- CLARK et BAILEY (1956) à la MAYO CLINIC signalèrent 14 cas de comitialité sur une série de 100 Lupus Erythémateux Systémique.

- ARMAS-CRUZ, HARNECKER, DUCAH, JALIL et GONZALEZ (1958) dans leur étude de 108 cas constatèrent 9 cas de crises convulsives généralisées ou focales soit 8,4 % des cas.

- RUPE et NICKEL (1959) signalèrent 7 cas de crise d'épilepsie sur un ensemble de 100 malades.

- DUBOIS et TUFFANELLI (1964) dans leur importante série de 520 cas de Lupus Erythémateux observés en 11 ans au County Général Hospital de LOS ANGELES et cités dans la monographie de DUBOIS, mentionnèrent des accidents comitiaux directement liés à cette affection dans 13,8 p. cent des cas.

- LOSADA et GARCIA (1964) observèrent 13 malades présentant des troubles neuro-psychiatriques dont 5 cas de crises d'épilepsie dans une étude de 100 Maladies Lupiques.

- SERVI et RESTIVO (1964) colligeant 1574 observations de Lupus Erythémateux mentionnées dans la littérature de 1934 à 1961, retrouvèrent 349 cas présentant des manifestations neuro-psychiques, parmi lesquels 132 cas de crises comitiales, soit une fréquence de 37,7 p. cent pour 1574 cas et de 8,4 p. cent pour les 132 cas.

- O'CONNOR et MUSHER (1966) dans une étude portant sur 150 cas personnels de Maladie Lupique avec troubles neuro-psychiatriques suivis au COLUMBIA-PRESBYTERIAN MEDICAL CENTER de NEW-YORK observèrent des crises comitiales chez 26 malades, soit une fréquence de 17,5 p. cent. Ces auteurs réunissant 1066 cas de Lupus Erythémateux Disséminé relevés dans les publications anglo-saxones de 1952 à 1965 retrouvèrent des manifestations convulsives dans 14 p. cent des cas.

- HASERICK dans une communication faite à DUBOIS et rapportée dans la monographie de cet auteur, observa sur un effectif de 275 cas, des crises convulsives dans 16 p. cent des cas.

- Dans notre revue de 1861 cas de Maladie Lupique publiés entre 1952 et 1966, la fréquence des crises comitiales est de 14,6 p. cent, celle des manifestations psychiatriques de 18,5 p. cent.

- Nous retiendrons cependant la statistique de DUBOIS et TUFFANELLI issue d'une série homogène de cas personnels qui situe les accidents comitiaux au premier rang des manifestations neurologiques centrales du Lupus Erythémateux Disséminé.

Année	Auteurs	Nbre de cas	Fréquence épilepsie	Fréquence Tr. Psychiques
1952	SHEARN et PIROFSKY	34	15	50
1953	JESSAR et Coll.	44	7	9
		216 (Revue)	9	5
1953	DUBOIS	62	35	29
1954	HARVEY	105	17	19
1956	CLARK et BAILEY	100	14	17
1957	HILL	49	10	26
1958	ARMAS - CRUZ	108	8	36
1959	O'CONNOR ⊕	40	Non précisée	63
1959	RUPE et NICKEL	100	7	3
1960	STERN et ROBBINS	53	23	50
1961	LARSON ⊕	50	44	38
1961	BENNET et Coll.	45	18	18
1964	DUBOIS et TUFFANELLI	520	13,8	12,1
1966	O'CONNOR et MUSHER	150	17	51
1966	HASERICK +	275	16	non précisée
		1861	Moyenne : 14,6 %	Moyenne : 18,5 %

⊕ Cas inclus dans la série de O'CONNOR et MUSHER.

\+ Cité par DUBOIS.

b) Chez l'enfant.

- RUSSEL, HASERICK et ZUCKER ne mentionnèrent pas dans leur revue générale de crises d'épilepsie chez l'enfant.

- GOLD et YAHR (1960) dans une série de 14 cas de Lupus Erythémateux observèrent chez 13 d'entre eux des troubles neuro-psychiques (93 p. cent) dont 8 cas avec manifestations comitiales.

- COOK, WEDGWOOD, CRAIG, HARTMANN et JANEWAY (1960) sur 37 observations de Lupus Erythémateux Disséminé soulignèrent la fréquence des manifestations convulsives, près d'un tiers des cas, certaines liées à l'insuffisance rénale et à l'hypertension artérielle, la majorité dues directement aux lésions vasculaires cérébrales du Lupus Erythémateux.

- ROYER (1962) collégeant les 82 cas de Maladie Lupique publiés depuis 1956 nota des manifestations neurologiques dans 33 cas, soit 44 % des cas environ. Les crises convulsives s'avérèrent assez nombreuses sans qu'il fut possible à cet auteur d'en préciser la fréquence.

- RICHARD (1962) observa dans une série de 24 cas, 3 crises généralisées, 1 crise Bravais - Jacksonienne.

- HUAULT (1962) retrouva des crises convulsives dans 20 % des cas.

- JACOBS (1963) rapportant 35 observations de Maladie Lupique observées au COLUMBIA PRESBYTERIAN MEDICAL CENTER entre 1930 et 1961 releva des crises comitiales dans 25 % dos cas.

En retenant ces deux dernières statistiques, les accidents epileptiques au cours de la Maladie Lupique paraissent nettement plus fréquents que chez l'adulte.

2) Sexe et âge.

Un des traits les plus caractéristiques du Lupus Erythémateux Disséminé est la fréquence féminine.

a) Chez l'adulte :

SIGUIER sur 100 Maladies Lupiques ne retient que 6 cas masculin.

DUBOIS dans sa récente statistique mentionne 13 % d'observations de cette affection chez l'homme.

MADDOCK analysant une série de 320 malades de l'University of Virginia Hôspital et de Salt Lake Country Hôspital et comparant 4 séries publiées dans la littérature, conclut à une fréquence nettement plus élevée dans le sexe féminin, de l'ordre de 5,5 fois plus (72 % des cas).

Chez la femme cette prédominance est particulièrement nette entre 20 et 30 ans où selon SIGUIER "le nombre de cas féminins est dix fois plus grand que le nombre de cas masculins".

Après 50 ans les observations sont rares (9 cas sur 65 dans une série de SIGUIER en 1961).

Cette notion générale est retrouvée en ce qui concerne les crises comitiales focales ou généralisées, observées au cours de la Maladie Lupique.

Dans la publication de RUSSEL et Coll. les 10 malades étudiés agés de 17 à 38 ans, étaient du sexe féminin.

b) Chez l'enfant :

La prédominance féminine comme chez l'adulte est remarquable pour la majorité des auteurs. Si ZETTERSTROM et BERGLUND (1956), GRIBETZ et HENSLEY (1959) considèrent que la fréquence de l'affection tendrait à s'égaliser entre les deux sexes, JANEWAY (1961) sur 37 cas de Lupus Erythémateux ne releva que 3 garçons ; ROYER (1962) sur 82 cas de la littérature pédiatrique retrouva 68 filles pour 14 garçons.

Dans 13 cas avec manifestations neuro-psychiatriques GOLD et YAHR mentionnèrent 3 enfants de sexe masculin.

- Age : dans la série de ces derniers auteurs, les ages extrêmes étaient 3 et 15 ans tant pour les troubles neuro-psychiques en général que pour les accidents comitiaux.

Les 4 cas rapportés par RICHARD ont été observés après 9 ans.

JACOBS (1963) sur 9 cas de comitialité nota peu de malades d'âge inférieur à 5 ans, la majorité des enfants avait plus de 10 ans.

II - Etude clinique.

Après la revue des observations publiées dans la littérature nous préciserons les caractéristiques cliniques et electro-encéphalographiques.

1) Revue des observations publiées dans la littérature.

- KLEMPERER, POLLACK et BAEHR (1941) rapportèrent la présence de crises d'épilepsie terminales dans six cas dont deux enfants, de leurs 20 observations anatomo-cliniques. Celles-ci survinrent indépendemment de toute insuffisance rénale et hypertension, elles réalisèrent dans 5 cas des tableaux de grand mal, dont un purement clonique et dans un cas une épilepsie myoclonique. Elles s'associèrent à des troubles psychiques (épisodes délirants cas I et XX).

- POLLAK et ZISKIND (1943) rapportèrent le cas d'un malade qui présenta des crises comitiales répetées et terminales contemporaines d'une méningite.

- LIAN, SIGUIER, DUPERRAT et SARRAZIN (1947) étudièrent un cas anatomo-clinique de Lupo-Erythémato-viscérite Maligne avec insuffisance rénale se traduisant par des crises cloniques des membres supérieurs, une raideur de la nuque sans anomalies du liquide céphalo-rachidien, une hypereflectivité rotulienne bilatérale, un strabisme divergent, des crises oculogyres et qui évolua vers un coma terminal.

- SARRAZIN (1949) sur 12 observations de Lupo-Erythémato-Viscérité étudiées dans sa thèse, signala 3 cas avec crises convulsives généralisées (cas I - II - VII) dont 2 avec état de mal à la période terminale (cas II - VII).

- TUMULTY et HARVEY (1949) éffectuant l'analyse d'une série de 32 cas de Lupus Erythémateux Disséminé signalèrent de nombreux cas de crises comitiales qu'ils considérèrent comme un élément banal durant l'évolution de cette affection.

Le cas I, femme de 46 ans à la phase terminale d'un Lupus Erythémateux évoluant depuis 6 années, présenta 4 jours avant la mort un état de mal Bravais - Jacksonien de l'hémicorps gauche avec déviation des yeux vers la gauche. La malade sombra dans un coma terminal après l'apparition d'une hémiparésie gauche. L'autopsie retrouva une hémorragie méningo cérébrale dans le lobe occipital gauche. Elle ne reçut aucune corticothérapie.

Cas VIII ; malade de 52 ans qui présenta au terme de l'évolution d'une Maladie Lupique des crises tonicocloniques accompagnées d'aphasie et évoluant vers un état de mal hyperthermique terminal. L'étude anatomique révéla un méningiome du lobe pariétal gauche.

- VESEY et NELSON (1950) rapportèrent un cas de Lupus Erythémateux Systémique avec crises comitiales terminales et lésions cérébrales histologiques.

- RUSSEL, HASERICK et ZUCKER (1951) relevèrent 7 cas de crises convulsives sur une série de 28 malades.

Dans deux cas, le diagnostic d'épilepsie essentielle avait été porté et traité comme telle pendant des années avant l'apparition d'une sémiologie évocatrice de Maladie Lupique.

L'examen antomique ne fut effectué que dans 4 cas.

L'importance de cette étude justifie son exposition détaillée. Les auteurs répartirent ces observations en 3 groupes selon les relations chronologiques entre les manifestations comitiales et les autres symptomes du Lupus Erythémateux.

Groupe I. Epilepsie précédant la phase active du Lupus Erythémateux Systémique.

Cas I : femme de 38 ans qui présenta un L.E.D. avec manifestations articulaires, pleurales, cardiaques et cutanées qui s'échelonnèrent sur 14 années. Les crises comitiales apparurent deux ans avant le L.E.D. et varièrent en fréquence ensuite selon la sévérité des étapes évolutives ultérieures du Lupus et réagirent favorablement à la corticothérapie. Les électro-encéphalogrammes successifs objectivèrent un foyer d'ondes lentes delta dans la région temporale gauche qui s'aggrave progressivement.

Cas II : femme de 32 ans. Elle présenta des crises d'épilepsie (grand mal et petit mal) pendant 16 années avant que le diagnostic de L.E.D. ne fut porté. Ces crises qui persistèrent tous les mois malgré la thérapeutique anti-comitiale, diminuèrent de fréquence après l'institution d'un traitement corticoïde (cortisone ou A.C.T.H.). Pendant une rémission due à l'hormonothérapie, l'électro-encéphalogramme redevint normal.

Groupe II. Epilepsie pendant la phase active ou préterminale du Lupus Erythémateux Systémique.

Cas III : femme de 28 ans dont la Maladie Lupique s'aggrava régulièrement pendant 2 ans. Les crises comitiales apparurent au 9e mois, la corticothérapie instituée fut poursuivie malgré l'apparition de troubles psychiques (confusion mentale, puis tableau de manie aiguë). Une remission clinique et biologique (disparition des cellules L.E.) fut obtenue durant laquelle les crises convulsives disparurent et l'électro-encéphalogramme redevint normal. Cependant à la période terminale de l'affection, les manifestations épileptiques et psychiques réapparurent, les crises devinrent quotidienne malgré l'association de cortisoniques et de drogues anticomitiales. L'examen anatomique ne révela cependant pas de lésions cérébrales.

Cas IV : femme de 25 ans dont le L.E.D. apparu dès le premier mois d'une grossesse évolua en un an sur un mode aigu. Les manifestations épileptiques de grand mal apparurent dès le deuxième mois. Il existait une insuffisance rénale. La malade mourut dans un tableau d'insuffisance cardiaque.

A la phase terminale, il ne fut pas observé de crises comitiales ni d'autres manifestations neurologiques.

Cas V : femme de 41 ans qui à l'occasion d'une rémission spontanée de la Maladie Lupique présenta des crises de grand mal fréquente pendant six semaines en dépit du traitement anticomitial et qui disparurent spontanément et définitivement. Cependant un electro-encéphalogramme pratiqué plus tard retrouva un applatissement diffus du tracé et des ondes delta non focalisées.

Groupe III : Epilepsie à la phase terminale du Lupus Erythémateux disséminé.

Cas VI : malade de 17 ans chez laquelle après une évolution sur deux années de manifestations articulaires aiguës, d'insuffisance rénale par pyélonéphrite, puis d'insuffisance cardiaque apparurent dès crises cloniques généralisées non directement liées à la corticothérapie, résistantes au traitement anti-épileptique et compliquées de paralysie des membres inférieurs et de troubles oculaires. Bien que l'autopsie ne fut pas pratiquée il parut probable que les convulsions et les autres manifestations neurologiques fussent directement liées aux lésions neurologiques du L.E.D. Les anomalies électro-encéphalographiques étaient compatibles avec une atteinte cérébrale organique.

Cas VII : femme de 26 ans dont le L.E.D. évolua pendant 4 années. A la phase terminale apparurent une insuffisance rénale, un état confusionnel, puis trois crises de grand mal. Le cerveau ne présentaient pas d'anomalies macroscopiques ; l'étude histologique ne révéla qu'une infiltration cellulaire perivasculaire et un oedème diffus.

- RUSSEL et Coll. isolèrent un quatrième groupe de 3 malades chez lesquels existaient des anomalies électro-encéphalographiques et anatomiques sans manifestations convulsives antérieures.

Cas VIII : malade de 17 ans dont la Maladie Lupique évolua en 11 mois et aboutit à un coma terminal. L'examen anatomique retrouva une

hémorragie dans la capsule interne et une dégénérescence fibrinoïde dans un vaisseau du tronc cérébral.

Cas IX : malade de 37 ans, chez laquelle le L.E.D. progressa rapidement sans manifestations neurologiques. L'électro-encéphalogramme à la période terminale montra un ralentissement du tracé avec ondes delta dans l'hémisphère droit.

Cas X : malade de 17 ans dont la Maladie Lupique fut aiguë. L'altération de l'état général, la fièvre, les arthralgies et les manifestations cutanées disparurent sous A.C.T.H. et traitement cortisonique. L'électro-encéphalogramme redevint normal, avec disparition des ondes lentes.

- DUBOIS (1953) dans une série de 62 cas releva des crises comitiales directement liées au Lupus Erythémateux dans 31 p. cent des cas, et 5 p. cent "en rapport avec la thérapeutique". Chez 11 des 16 malades qui moururent à l'hôpital ces crises survinrent 48 à 72 heures avant la mort.

L'étude anatomique dans 15 cas retrouva des lésions vasculaires caractéristiques du Lupus Erythémateux dans le Système Nerveux Central.

- HARVEY, SHULMAN, TUMULTY, CONLEY et SCHOENRICH (1954) observèrent des manifestations neurologiques dans plus d'un tiers (37 %) de leur effectif de 105 malades. Parmi celles-ci furent relevés 18 cas avec crises comitiales dont 3 associées avec une hémiplégie, 1 coexistant avec une aphasie, 4 cas présentèrent simultanément troubles psychiques et convulsions. Dans 2 cas fut noté un état de mal persistant plusieurs jours.

- MALAMUD et SAVER (1954) signalèrent dans leur cas II des crises convulsives généralisées aboutissant à un coma terminal malgré la corticothérapie.

- HANRAHAN (1954) nota (cas III) l'antécédent d'une comitialité chez un enfant de 8 ans traité depuis cet âge ; 11 années plus tard fut reconnue la Maladie lupique.

- CLARK et BAILEY (1956) mentionnèrent sur une série de 100 malades, 24 cas avec manifestations neurologiques. Parmi celles-ci, les crises comitiales furent retrouvées dans 14 observations ; dans 3 cas les premières crises n'apparurent qu'une semaine avant la mort.

- ZETTERSTROM et BERGLUND dans leur serie de 11 Maladies Lupiques observèrent 5 cas avec manifestations neurologiques dont 3 cas de comitialité. Chez un garçon de 11 ans (cas VIII) la répétition des crises convulsives généralisées un an après le début de L.E.D. entraina une altération progressive de l'état psychique avec phénomènes hallucinatoirs.

L'électro-encéphalographie mit en évidence un applatissement global du tracé et l'apparition d'ondes lentes.

Un autre malade mourut au cours d'un état de mal comitial.

- BONARD, JORNOD et MULLER (1957) sur un effectif de 13 malades, notèrent chez une jeune fille de 18 ans (cas XII) dans un contexte d'hyperthermie, d'arthralgies et d'insuffisance rénale, l'apparition de crises Bravais - Jacksoniennes droites, deux mois après le début du L.E.D., qui furent suivies d'une hémiparisie droite régressive. Il n'y eut pas de récidives critiques sous corticothérapie, temporairement l'état général s'améliora.

- CARES et WEINBERG (1958) dans leur étude sur les troubles psychiques du L.E.D. signalèrent que les seuls troubles neurologiques observés furent des crises convulsives généralisées.

- O'CONNOR (1959) dans son étude de 40 cas de Lupus Erythémateux Systémique, signala dans 14 cas des troubles neurologiques dont les crises épileptiques généralisées. Par ailleurs, des anomalies électro-encéphalographiques furent observées dans de nombreux cas mais rarement avec une topographie focale significative.

Nous ne reviendrons pas sur les publications d'ARMAS - CRUZ, de RUPE et NICKEL qui ne précisèrent pas les caractères cliniques et electriques des crises observées.

- GOLD et YAHR (1960) observèrent chez l'enfant des crises de grand mal dans 8 cas sur 13 Maladies Lupiques ; dans un cas il s'agissait d'une crise Bravais - Jacksonienne secondairement généralisée.

- LENG-LEVY, DAVID-CHAUSSE, GIBAUD, VITAL et CAILLAUD (1960) rapportant deux observations de Maladies Lupiques constatèrent :

Cas I : des crises comitiales généralisées au terme de l'histoire d'un L.E.D. avec manifestations cutanées, articulaires et insuffisance rénale. Il existait une albuminorachie à 1,8 g./l.

Cas II : après un accouchement prématuré, apparut un état fébrile au long cours avec polyarthralgies rattaché à une staphylococcemie. Dix mois plus tard, une crise convulsive généralisée fut la première manifestation clinique d'une Lupo Erythémato-Viscérite Maligne. L'apparition d'un érythème facial en vespertilio et d'autres lésions cutanées sur les mains orientèrent le diagnostic confirmé par les examens biologiques.

L'électro-encéphalogramme objectiva une dysrythmie diffuse avec anomalies lentes postérieures, à prédominance unilatérale et mêlées à quelques bouffées rapides (15 cycles secondes). Sous corticothérapie, les crises comitiales ne réapparurent pas.

- FESSEL et SOLOMON (1960) notèrent (cas II) chez une schizophrène traitée 3 ans auparavant par électro-chocs, puis réserpine, l'apparition de crises Bravais - Jacksoriennes à début facial gauche secondairement généralisées qui durèrent 12 heures. L'électro-encéphalogramme mit en évidence un ralentissement global du tracé, prédominant dans les régions frontales et l'hémisphère droit.

Ces crises comitiales qui disparurent sous corticothérapie furent les premières manifestations d'un Lupus Erythémateux Systémique.

- STERN et ROBBINS, la même année sur un effectif de 53 Maladies Lupiques relevèrent 12 cas avec manifestations comitiales.

Dans 2 observations, les crises furent transitoires et précédèrent le diagnostic de L.E.D. et ne réapparurent pas ultérieurement.

Un malade présenta ensuite un épisode confusionnel aigu, le deuxième un état schizophrénique (cas III).

Dans 10 observations, les crises d'épilepsie furent notées au cours de la phase active d'évolution du L.E.D. Dans un seul cas, les manifestations comitiales furent terminales dans un contexte d'insuffisance rénale chronique.

- ROYER (1962) nota dans une série de 12 L.E.D. de l'enfant :

- 1 cas de spasmes en flexion suivis pendant un an avant d'évoluer vers une sémiologie typique de Lupus.

- 4 cas de convulsions.

- 1 cas où apparut des manifestations psych -motrices avec un foyer temporal de pointes-ondes, après des antécédents de 4 épisodes choréiques en 5 ans.

- DUBOIS (1962) dans une étude traitant de la corticothérapie à fortes doses au cours du L.E.D. signala une observation (cas I) où apparut à la 4e et 5e année d'évolution d'une Maladie Lupique une série de crises convulsives généralisées. Celles-ci ne réapparurent pas malgré les posologies élevées de corticoïde exigées par l'évolutivité de l'affection.

Cette corticothérapie permit l'arrêt progressif des médications anticomitiales initialement associées.

- SCHAPOSNIK et VAZQUEZ (1963) rapportèrent l'observation d'un enfant de 15 ans dont une crise comitiale généralisée suivie d'un coma de 6 heures fut une des premières manifestations cliniques d'une Lupo-Erythémato-viscérite.

- FULTON et DYKEN (1964) étudièrent 3 cas de Maladie Lupique où les premières manifestations furent des crises de grand mal (cas II - III et IV) suivies dans une observation (cas III, enfant de 14 ans) de petit mal à type d'absence.

- LOSADA et GARCIA (1964) notèrent dans une série de 100 malades, 5 cas de crises convulsives. Des anomalies électro-encéphalographiques furent constatées dans tous ces cas "dans 4 cas il s'agissait d'une dysrythmie corticale,et dans un cas de rythmes lents diffus".

- OTTAVIANI et MANDELLI (1965) observèrent au cours d'un L.E.D. à manifestations psychotiques dominantes, l'apparition de crises de type Bravais - Jacksonien.

- BERRY et HODGES (1965) sur 38 cas de Maladie Lupique observèrent des manifestations neurologiques tant centrales que périphériques (7), chez 23 malades dont 4 accidents convulsifs, 2 à la période terminale lors d'une insuffisance rénale, 1 au cours de l'évolution à chaque poussée de défaillance rénale, 1 cas où la corticothérapie, pour ces auteurs, pourrait-être incriminée.

- O'CONNOR et MUSHER sur un éffectif de 150 malades présentant des troubles neuro-psychiques relevèrent des accidents comitiaux dans 26 cas qui se répartissent ainsi : 15 cas durant la période active de la Maladie Lupique et rarement au début de cette phase, 8 cas dans la période terminale. Dans 3 observations les crises convulsives précédèrent de plusieures années un tableau clinique évocateur de Lupus Erythémateux.

2) Caractéristiques cliniques et électro-encéphalographiques.

1) Caractéristiques cliniques.

A) Aspects cliniques -

Le tableau clinique le plus fréquemment rencontré est celui des crises convulsives généralisées sans aura comme l'ont souligné RUSSEL, HASERICK et RUSSEL qui observèrent un grand mal épileptique dans 6 cas sur 7.

D'autres auteurs ont insité sur leur importance : POLLACK et ZISKIND ; LIAN et coll. ; KLEMPERER, POLLACK et BAEHR ; CARES et WEINBERG (cas II) ; O'CONNOR ; LENG-LEVY (cas I et II) ; ROYER (4 cas) ; DUBOIS ; SHAPOSNIK et VAZOUEZ ; GOLD et YAHR chez l'enfant dans les 8 cas dont un en association avec des crises Bravais - Jacksoniennes.

L'évolution des crises est variable, rarement isolées, le plus souvent rejetées, elles peuvent aboutir exceptionnellement cependant à un état de mal (HARVEY, SHULMAN et TUMULTY, 2 cas ; ZETTERSTROM et BERGLUND, 1 cas ; JACOBS, cas IX ; SIGUIER et Coll. 1964, cas III et X).

Un tableau de crises Bravais - Jacksoniennes peut-être aussi réalisé. Ces crises demeurent focales (TUMULTY et HARVEY, cas I ; LEWIS et coll., BONARD et JORNOD, cas XII ; RICHARD, 1 cas ; OTTAVIANI et MANDELLI, DUBOIS 1966)ou peuvent être secondairement généralisées (FESSEL et SOLOMON, cas II ; GOLD et YAHR, cas V).

- WEIL nota la survenue d'une crise comitiale focale quelques heures avant la mort chez un malade qui n'avait jusque là présenté qu'un tableau clinique de myélite.

Les observations de petit mal sont moins fréquentes, plus volontiers observé chez l'enfant (RALLISON et coll., cas I - II - III ; BENTON et coll., cas I ; JACOBS, cas IV ; SHULMAN, cas II).

L'association grand mal, petit mal a été signalée par quelques auteurs, chez l'adulte (RUSSEL et coll., cas II), chez l'enfant (FULTON et DYKEN, cas III ; J. WEIL).

B) <u>La date d'apparition de ces accidents comitiaux est variable</u> dans le cadre de la Maladie Lupique.

a) Elles peuvent précéder le Lupus Erythémateux de plusieurs années comme en témoignent les observations de nombreux auteurs.

RUSSEL et coll., cas I et II où la comitialité fut antérieure au diagnostic du Lupus Erythémateux respectivement de 2 à 16 années.

TUMULTY (1954 - 1 cas).

HANRAHAN = cas III avec une antériorité d'une année.

STERN et ROBBINS (2 cas).

O'CONNOR et MUSHER, 3 cas.

DUBOIS dans des différentes séries retrouva cette précession des accidents comitiaux dans 1 p. cent des cas et HASERICK dans 2,9 p. cent des cas sur 275 malades.

Les manifestations comitiales peuvent ainsi prendre le masque d'une comitialité essentielle et pendant une durée variable conditionner une thérapeutique spécifique (les auteurs précités ne précisèrent pas le traitement anti-épileptique suivi dans chaque cas). A l'occasion d'un certain nombre de malades traités, se trouve posé le problème du role des agents anti-comitiaux dans l'induction ou la révélation d'une Maladie Lupique. Ce problème important sera envisagé ultérieurement (chapitre III).

b) Dans la majorité des cas, les crises convulsives surviennent lors de la phase active du Lupus Erythémateux, soit au début de l'affection (GOLD et YAHR, 3 cas), soit au cours d'une poussée évolutive comme l'attestent les observations des auteurs suivants :

- RUSSEL et coll., cas III - IV - V.
- ZETTERSTROM et BERGLUND.
- MIKKELSEN et
- BONARD et JORNOD, cas XII.
- STERN et ROBBINS, 10 observations.
- LENG-LEVY, cas II.
- BABEAU et PASCAL.
- FESSEL et SOLOMON, cas II.
- DUBOIS, cas I.
- JACOBS, cas IX.
- SHAPOSNIK.

- OTTAVIANI.

- O'CONNOR et MUSHER.

Les crises peuvent récidiver au cours de l'affection (RUSSEL et coll., cas III). Il faut souligner que si d'une façon générale l'apparition d'accidents convulsifs s'intégrent dans une Maladie Lupique hautement évolutive, GOLD et YAHR observèrent une survie qui dépassait 7 années à la date de leur publication chez deux enfants qui présentèrent d'ailleurs un retard de développement intellectuel manifeste.

c) A la phase terminale du Lupus Erythémateux les crises d'épilepsie demeurent fort fréquente (POLLACK et ZISKIND ; LIAN et SIGUIER ; KLEMPERER ; TUMULTY et HARVEY, cas I, VIII ; VESEY et NELSON ; RUSSEL et coll., cas VI, VII ; MALAMUD et SAVER, cas II ; CLARK et BAILEY, 3 cas.

- Elles accentuent la sévérité des poussées évolutives. La mort au cours d'un état de mal est possible (SARRAZIN, cas II, VIII ; ZETTERSTROM ; PARADISE ; SIGUIER et coll. 1964, cas III et X ; DUBOIS 1966, cas XV).

- A cette phase, leur pathogènie reléve soit des lésions anatomiques retrouvées, soit de leur association avec des troubles végétafis notamment l'hyperthermie (TUMULTY et HARVEY, cas VIII) ou de l'insuffisance rénale (RUSSEL et coll., cas IV, VII ; LENG-LEVY, cas I ; BONARD, cas XII ; BERRY et HODGES, 2 cas), ou de l'insuffisance cardiaque (KLEMPERER ; RUSSEL, cas IV).

Il faut cependant noter que la survenue de crise comitiales lors de la phase active du L.E.D. n'implique pas nécessairement leur observation à la période ultime de la maladie ; ainsi l'atteste le cas IV de RUSSEL et coll., le cas XVI de DUBOIS (1966).

C) Lupus Erythémateux, grossesse et crises convulsives.

Au cours de la grossesse qui imprime dans certains cas une évolutivité sévère au Lupus Erythémateux, deux "caps critiques" sont à craindre : le dernier trimestre de la grossesse et le post-partum immédiat

(GARSENSTEIN et coll. 1962 ; MUND et coll. 1963). Cette notion est retrouvée par SIGUIER (1964). Or il est intéressant de souligner la fréquence des accidents convulsifs au cours d'une Maladie Lupique coexistant avec un état de gravidité.

C'est ainsi que dans les onze observations rapportées par SIGUIER et coll. des crises comitiales sont retrouvées dans 5 cas.

Notamment dans 3 cas sur les 4 observations où la grossesse a entrainé une évolutivité manifestement néfaste de la Maladie Lupique, les accidents comitiaux apparurent au septième mois. Si dans le cas II l'évolution fut favorable sout corticothérapie massive, dans le cas III au decours d'une poussée évolutive gravissime avec torpeur, prostration, convulsions, épanchement pleuro-péricardique, sans insuffisance rénale ni hypertension, la malade mourut dans un état de mal comitial malgré les poclogies élevées de corticoïdes.

Dans l'observation IV, les accidents convulsifs firent partie du tableau d'une poussée initiale d'un Lupus Erythémateux rapidement fatal contemporain d'une première grossesse.

Dans le cas X, une Maladie Lupique connue depuis six ans d'évolutivité moyenne conduisit malgré l'avis de cet auteur, à un avortement thérapeutique au cours duquel, sous une corticothérapie insuffisante, une flambée évolutive aboutit à un état de mal convulsif terminal.

Dans cinq autres observations ou une thérapeutique corticoïde fut institué par principe dans le dernier trimestre de la grossesse et les trois premiers mois suivant l'accouchement, l'évolution favorable de la Maladie Lupique fut remarquable ; or précisement dans ces cas les accidents convulsifs furent absents (l'exception peut-être du cas VI, encore que la comitialité signalée paraisse douteuse).

On peut dont considérer les crises convulsives survenant au cours d'un Lupus Erythémateux contemporain d'une grossesse comme un élément hautement significatif de la sévérité de l'affection et un facteur déterminant dans l'institution d'une corticothérapie massive.

D) Association à d'autres manifestations neuro-psychiques

Les manifestations épileptiques peuvent constituées l'unique témoignage de lésions du Système Nerveux Central et dans cette éventualité se limiter à une seule crise ou à quelques manifestations critiques isolées.

Cependant l'association à d'autres troubles neuro-psychiatriques est fort bien connue. Avant tout, leur conjonction avec des troubles psychiques est fréquente (KLEMPERER et coll. ; RUSSEL et coll., cas III ; HARVEY, SHULMAN et TUMULTY, 4 cas ; CARES et WEINBERG, cas II ; STERN et ROBBINS, 2 cas ; OTTAVIANI et MANDELLI).

Leur association à d'autres manifestations neurologiques témoigne de l'importance et de la diffusion des lésions cérébrales. Nous citerons la conjonction avec :

- Une hémiplégie : HARVEY, SHULMAN et TUMULTY, 3 cas ; JACOBS cas IX.

- Une aphasie : TUMULTY et HARVEY, cas VIII où fut retrouvé un méningiome pariétal gauche.

- Une aphasie, paralysie faciale, velaire unilatérale et anomalie electro-encéphalographiques théta et delta prédominant sur l'hémisphère gauche : PRESTHUS et SKULSTAD, 1 cas.

- et dans le cas VI de RUSSEL et coll. une amaurose transitoire une anisocorie, une paraplégie.

Les crises comitiales peuvent également constituer un symptôme essentiel au début d'une encéphalite, d'un méningo-encéphalomyélite lupique (VAN MELLE, 1 cas ; GOLD et YARHR, cas VIII).

d) L'évolution des crises comitiales est parallèle dans la majorité des cas à celle du Lupus Erythémateux.

Leur fréquence augmente lors de poussée évolutive. Elles tendent à disparaitre en période de rémission (RUSSEL et coll., cas II et III) parfois spontanément (cas V), le plus fréquemment sous l'effet de la thérapeutique.

Si les médications anticomitiales classiques s'avèrent peu efficaces, tout au moins en période aiguë de la Maladie Lupique, la corticothérapie améliore la comitialité dans la mesure où elle entraine une remission du L.E.D. (RUSSEL et coll. ; O'CONNOR ; LENG-LEVY, cas II ; DUBOIS cas I).

L'hormonothérapie permet ainsi soit la diminution (RUSSEL et coll., cas II) soit la suppression du traitement anti-épileptique (DUBOIS, cas I).

L'inéfficacité de la thérapeutique corticoïde coïncide le plus souvent avec la période terminale (RUSSEL et coll., cas II) (SIGUIER et coll. 1964, cas III et X).

Ainsi les crises d'épilepsie constituent la manifestation neurologique la plus fréquemment rencontrée à toutes les périodes de la Lupo Erythémato-viscérite Maligne.

Il convient d'insister sur leurs valeurs d'orientation diagnostic avant toute symptomatologie évocatrice classique de Maladie Lupique ; une association avec une polyarthrite ou avec une leucopénie doit être tenue pour suspecte de Lupus Erythémateux Disséminé.

2) Etude électro-encéphalographique.

A) Anomalies électro-encéphalographiques lors de crises comitiales.

La publication de RUSSEL et coll. constitue l'étude principale à laquelle nous nous référerons.

1) Chez tous les malades ayant présenté des crises convulsives et chez lesquels fut pratiqué un électro-encéphalogramme ces auteurs observèrent un tracé pathologique.

Deux types d'anomalies électriques furent retrouvées :

1) Ondes d'amplitude élévée de rythme variant de 3 à 7 cycles seconde, ondes delta à topographie fréquemment asymétrique entre les deux hémisphères.

2) Ralentissement global du tracé entrecoupé de bouffée de durée variable d'ondes alpha.

En dehors de l'asymétrie du tracé aucun foyer paroxytique focal ne fut observé.

Un tel tracé nettement distinct du tracé observé dans l'épilepsie essentielle suggère une atteinte cérébrale organique.

- RUSSEL et coll. ont souligné certaines corrélations entre les altérations électriques et l'évolutivité de la Maladie Lupique.

Ainsi :

- Les anomalies observées s'accentuèrent avec l'aggravation de l'affection (cas I - II - III).

- Par contre, lors de rémissions cliniques le tracé redevint normal (cas X) après avoir été altère dès le début de la Maladie Lupique. Cependant une telle amélioration électrique et clinique contrastait avec la persistance des perturbations biologiques (cas II et X).

- Tous les enregistrements effectués à la période terminale furent pathologiques.

- Ces anomalies lentes asymétriques parfois mélées à des ondes rapides furent retrouvées par d'autres auteurs :

LEWIS et coll., cas V.

LENG-LEVY, cas II.

FESSEL et SOLOMON, cas II.

PERTHUS et SKULSTAD, 1 cas.

FULTON et DYKEN, cas II et III.

D'autres auteurs ne constatèrent qu'un ralentissement global du tracé :

ZETTERSTROM et BERGLUND (cas VIII).

GOLD et YAHR dans 5 cas chez l'enfant.

- ROYER dans un cas observa un foyer temporal de pointes ondes.

2) RUSSEL et coll. constatèrent également des anomalies électro-encéphalographiques chez des Lupiques n'ayant jamais présenté de manifestations comitiales (cas IX et X).

Il s'agissait dans le cas X d'ondes lentes delta hémisphériques droites ; dans le cas X, la diffusion de ces ondes était plus nette.

L'absence de symptomes neurologiques cliniques contrasta avec l'importance des lésions cérébrales retrouvées à l'autopsie (cas IX).

B) Les anomalies électro-encéphalographiques en dehors des accidents comitiaux.

Corelations cliniques et électriques.

1) Certains auteurs ont insisté sur la fréquence ou l'importance des anomalies.

- HOEFER et GLASER (1950) retrouvèrent un tracé altère dans 13 cas sur 14 observations d'états psychotiques "induits par les corticoïdes".

- LEWIS et coll. signalèrent un tracé pathologique sans autre précision dans 4 cas sur 5 (cas I - III - IV -V).

- BAS et VACHTENHEIM constatèrent chez 17 malades présentant des symptomes neurologiques des anomalies électriques diffuses ou isolées. Il s'agissait d'une dysrythmie globale (4 cas), d'un foyer d'ondes théta temporo-parital gauche correspondant à une hémiparésie droite, d'un foyer de pointes-ondes. Dans les autres cas le tracé était à la limite de la normale : activité béta dominante (3 cas), ou fréquente (3 cas), ondes alpha en salves (3 cas).

- KHOUNOVA retrouva dans 2 cas (II et III) des anomalies lentes diffuses lors de troubles psychiques aigus et qui évoluèrent parallélement aux symptomes cliniques.

- SILVERSTEIN dans deux cas (I et II) d'hémiparésie droite avec aphasie et hémianopsie latérale homonyme nota des ondes lentes focalisées dans l'hémisphère gauche.

- GLASER (1963) insista sur l'apparition d'anomalies généralisées ou focales dans 50 p. cent des cas de manifestations neuro-psychiques au cours du Lupus Erythémateux.

2) La majorité des auteurs confirment les constations de RUSSEL et coll. dans les cas IX et X soulignèrent l'absence de corrélations cliniques et électro-encéphalographiques.

- Ainsi BACONNIER dans deux cas de Maladie Lupique chez l'enfant observa des anomalies lentes diffuses sans manifestations neuro-psychiatriques.

- O'CONNOR et MUSHER notèrent également l'absence de corrélations cliniques et électriques. Chez 19 malades présentant des troubles neuro-psychiques, le tracé fut normal dans 3 cas (dont un avait présenté une crise comitiale quelques jours auparavant), dans 3 cas le tracé peu ample ne laissa apparaitre des anomalies discrétes qu'à l'hyperpnée, et parmi les 13 cas où le tracé fut grossièrement anormal dans 4 observations les symptomes cliniques étaient mineurs, dans les autres cas les signes de localisations furent rares.

DUBOIS (1966) confirme ces notions : "l'électro-encéphalogramme peut-être normal chez des sujets présentant une atteinte cérébrale organique ou un état psychotique dus au Lupus Erythémateux ; à l'inverse des altérations lentes diffuses peuvent être retrouvées lors d'électro-encéphalogramme systématiquement pratiqué chez des Lupiques".

C) Ainsi, ces faits permettent de souligner la possibilité d'un tracé pathologique notamment des ondes delta au décours de crises comitiales pendant la période active de la Maladie Lupique, leur atténuation ou leur disparition lors d'améliorations cliniques et parfois leur accentuation parallele à la gravité de l'affection.

Mais une telle corrélation n'est pas constante : l'absence de manifestations neuro-psychiatriques ne permet pas de préjuger d'une électrogénèse normale ou de l'absence de lésions cérébrales (GLASER 1963) et à l'inverse ces manifestations cliniques peuvent ne pas avoir d'expression électro-encéphalographique.

III - Facteurs prédisposants ou déterminants.

- En dehors des lésions cérébrales directement liées au Lupus Erythémateux Systémique, d'autres facteurs responsables de manifestations comitiales peuvent parfois être retrouvés.

Ainsi à coté de l'insuffisance rénale grave, de l'hypertension artérielle, l'association fortuite à une autre affection neurologique a été signalée telle qu'un meningiom (TUMULTY et HARVEY), une méningite à torula (TUMULTY).

A) Incidence de la corticothérapie.

- Un certain nombre de constatations, à la vérité assez anciennes, ont fait discuter le rôle de la thérapeutique corticoïde dans l'apparition des accidents comitiaux.

De tels accidents sont souvent difficiles à distinguer des crises d'épilepsie en rapport avec l'évolutivité de la Maladie Lupique, d'autant plus que la corticothérapie est souvent associée aux antimalariques de synthèse eux-mêmes susceptibles de provoquer des manifestations convulsives.

1) Les faits.

- SOFFER et coll. (1952) sur une série de 32 cas de Lupus Erythémateux traité par ACTH et cortisone constatèrent des crises convulsives dans 8 cas (fréquence 25 p. cent) ; ils estimèrent que cette augmentation de fréquence certes moins importante que les troubles psychiques observés dans les mêmes circonstances (20 cas - 63 p. cent) était certainement en rapport avec la thérapeutique.

DUBOIS dans sa première série de 62 cas de Lupus Erythémateux nota à coté (1953) de crises d'épilepsie dues à la maladie dans 31 p. cent des cas, 5 p. cent d'accidents convulsifs liés directement à l'A.C.T.H et à la cortisone. L'observation XVII illustre particulièrement ces faits. L'injection de 90 mg d'A.C.T.H. par voie veineuse à une enfant de 8 ans en phase de rémission Lupique depuis 5 semaines détermina des céphalées. Une hypertension avec augmentation de poids, et malgré l'arret de l'A.C.T.H.,

le lendemain une crise convulsive généralisée sévère. La reprise ultérieure de corticotrophine (80 mg p. jour) ne détermina pas de nouveaux accidents critiques.

D'autres auteurs firent des constatations identiques, parmi eux MIKKELSEN et coll. (1956) qui sur 21 cas de Maladie Lupique notèrent 2 cas avec crises convulsives et 6 cas avec troubles psychotiques qu'ils rattachèrent au traitement.

- BERRY et HODGES dans leurs observations I qui sera étudiée ultérieuremont (chapitre : manifestations choréïques) incriminèrent les corticoïdes dans l'apparition des crises d'épilepsie bien qu'ils ne précisèrent pas les modalités de cette thérapeutique.

Antérieurement à ces constations cliniques, des modifications de l'électrogénèse cérébrale avaient été observées lors de la corticothérapie au cours des "collagénoses", notamment la polyarthrite rhumatoïde : modifications de la fréquence des ondes , augmentée (BOLAND et HEADLEY 1949) ou diminuée (HOEFER et GLASER 1950).

2) Discussion.

- Il faut souligner que ces faits, en dehors peut-être du cas de BERRY et HODGES ou les précisions sur la thérapeutique manquent, furent observés sous A C T H et cortisone.

- Par ailleurs les anomalies électro-encéphalographiques demeurent d'importance limitée puisqu'ils ne furent pas notés par RUSSEL et coll. en 1951 au cours du Lupus Erythémateux précisément traité par A.C.T.H. et cortisone sous contrôle électro-encéphalographique.

- De plus comme les faits suivants rapportés par ces derniers auteurs en témoignent l'éfficacité de cette thérapeutique s'avéra remarquable. Chez 5 malades sur 7 quiavaient présenté des crises convulsives, le traitement cortisonique fut institué.

Dans une observation (cas VI), si la première crise comitiale apparut 4 heures après l'instauration de la corticothérapie, les crises disparurent spontanément malgré la poursuite de l'hormonothérapie.

Dans trois cas de comitialité antérieure au traitement, l'administration d'A.C.T.H. diminua leur fréquence (cas I - II - III).

Enfin chez un malade (cas V) aux antécédents épileptiques résistants aux anti-comitiaux habituels, l'emploi des corticoïdes entraina la disparition des crises et une amélioration électro-encéphalographique importante.

- En 1956, DUBOIS dans une étude sur la prednisone et la prednisolone au cours du Lupus Erythémateux ne fit état d'aucun accident convulsif lors de leur utilisation.

- Les observations ultérieures notamment celles de PRESTHUS et SKULSTAD (1957, 1 cas), de DUBOIS (1962, cas I et 1960, cas XVI) confirmèrent les constatations initiales de RUSSEL et coll.

Qui plus est, l'arrêt intempestif de la corticothérapie au cours de l'évolution de l'affection peut-être responsable de manifestations convulsives jusque là inconnues voire d'un état de mal comitial.

L'observation (cas XV) mentionnée par DUBOIS dans sa monographie est significative à cet égard.

Ces faits étant admis, il n'en demeure pas moins que dans certains cas la signification de crises comitiales lors de Maladie Lupique ainsi traitée est parfois difficile à préciser (DUBOIS), "heureusement, ajoute cet auteur, les accidents convulsifs induits par les corticoïdes ne surviennent jamais à la phase initiale du traitement et avant l'apparition d'un syndrome cushingoïde. Et si lors d'une poussée évolutive des crises épileptiques sont constatées chez un malade fébrile mais normotendu sans augmentation de poids, celles-ci sont presque toujours liées à la Maladie Lupique et la corticothérapie doit être augmentée". Cette conclusion rejoint celle de GLASER (1963).

3) Ainsi la thérapeutique corticoïde non seulement ne parait pas contre indiquée dans un contexte antécédent de crises comitiales, mais encore elle constitue la thérapeutique élective.

L'éfficacité plus grande des agents corticoïdes plus récents notamment la métacortandracine et la métacortandralone dont l'action ne se double pas de complications biologiques majeures (en particulier hydro-électrolytique) initialement observées avec l'A.C.T.H. et la cortisone, renforce l'intérêt de la corticothérapie lors des accidents épileptiques de la Maladie Lupique.

A cet égard, il nous parait intéressant de signaler que si DUBOIS dans sa statistique de 1953 (62 cas) mentionna des crises comitiales "d'origine thérapeutique" dans 5 p. cent des cas, ce même auteur en 1964 - 1966, HASERICK en 1966 ne relevèrent dans leurs importantes statistiques aucun accident convulsif liés au traitement. Ces constatations semblent pouvoir être portées à l'actif des nouveaux corticoïdes généralement prescrits.

B) Rôle d'autres agents thérapeutiques.

1) Antipaludéens de synthèse.

L'éventualité de crises convulsives, de troubles psychiques a été signalée au cours du traitement par les antimalariques de synthèse.

Ainsi DUBOIS (1966) fit les constatations suivantes lors de thérapeutique par :

- Atabrine (Quinacrine, Mepacrine)

Sur une série de 61 cas :
1 crise convulsive (2p. cent)
2 cas de modification de la personnalité (3 p. cent)
1 tableau de schizophrénie (2 p. cent)

- Chloroquine (Nivaquine)

Sur un éffectif de 24 malades :
1 crise convulsive (3 p. cent)
1 cas de modification de la personnalité (3 p. cent)

- Amodiaquine (Camoquine)

Dans un groupe de 31 cas :

2 observations d'anomalies de la personnalité (7 p.cent).

Des états psychotiques aigus ont été également signalé par GODMAN et GILMAN (1955).

Selon DUBOIS, ces drogues sont responsables d'une excitation du Système Nerveux commençant par des troubles de l'humeur et de l'attention pouvant aboutir à un état dissociatif aigu ou à des crises convulsives.

2) DUBOIS signale l'apparition d'une crise d'épilepsie quelques heures après l'administration de moutardes à l'azote.

L'action toxique de ces drogues sur le Système Nerveux Central est confirmée d'ailleurs par les données de l'expérimentation animale.

C) Les "Syndromes lupoïdes" induits ou revelés par la thérapeutique anti-comitiale.

De nombreux auteurs, ont ces dernières années, noté l'apparition d'un tableau clinique évocateur de Lupus Erythémateux Disséminé coexistant avec des perturbations biologiques caractéristiques notamment le phénomène L.E. chez des épileptiques traités par les anti-comitiaux classiques et plus précisément les hydantoïnes, les oxazolidénis-diones, le phénobarbital et même les succinimides.

Ces observations s'intègrent dans le cadre des "syndromes lupoïdes" d'origine médicamenteux connus depuis les travaux initiaux de MORROW, SHROEDER et PERRY (1953), de DUSTAN, TAYLOR, CORCORAN et PAGE (1954), ERICKSON et BRUNSTING (1956) chez des hypertendus traités par la 1 - 4 dihydrazinophtalazine ou hydralazine.

D'autres drogues possèdent un pouvoir inducteur analogue : la pénicilline (WALSH et ZIMMERMAN 1953 ; PAULL 1955), les sulfonamides (HOFFMAN 1945 ; RALLISON 1961), la phenylbutazone (OGRYZLO 1956), le para-

amino - salicylate (BICKERS 1961), la procaïnamide étudiée par LADD en 1962 et PROCKOP en 1966 après BAKOS et ASKEY, HELLMAN, LUTON, le rimifon (ZINGALE 1963).

D'autres médications encore ont été signalées : les sels d'or, certains dérivés du thiouracyl et des tétracyclines. Il s'agit d'un phénomène de nature encore mal connue, cerné par la conjonction des études immunologiques et génétiques (MARLOW 1960 ; BRUNJES 1961 ; KALOW 1962 ; PETERSON, HOLMAN 1963), inscrit dans le problème général de l'étiologie lupique, objet de travaux nombreux notamment ceux de HOLLEY, d'ALARCON - SEGOVIA, de WILSKE et dont l'étude de M. DEBEYRE et coll. constitue la revue générale la plus récente.

1) Observations de syndromes lupoïdes induits par les anti-comitiaux rapportées dans la littérature.

- MIESCHER et DELACRETAZ (1953) étudièrent le premier cas où fut noté "un phénomène LE positif" au sixième mois d'un traitement par les hydantoïnes d'une épilepsie essentielle évoluant depuis quatre ans. Le tableau clinique était celui d'une "intolérance médicamenteuse" avec exanthéme scarlatiniforme fièvre et eosinophilie à 12,5 p. cent qui disparurent rapidement après l'arret de la thérapeutique. Une nouvelle administration d'hydantoines provoqua une réapparition des symptomes cliniques précédents qui s'éffacèrent respectivement en 24 et 48 heures et qui s'accompagnèrent d'une leucopénie à 3500. Les cellules de HARGRAVES, des images en rosette furent observées sept jours plus tard et retrouvées pendant 24 jours. Le test de HASERICK demeura négatif. Aucun renseignement clinique ou biologique ultérieur à cet incident ne fut donné.

- RUPPLI et VOSSEN (1957) rapportèrent sept observations de comitialité dont 2 cas chez l'enfant à type de grand mal et de petit mal traité de nombreux mois ou années (2 ans dans le cas n° IV) et même pendant une période plus brève (9 jours - cas III) par des hydantoines (diphényl - hydantoine et mésantoïne séparément ou en association). Des

signes cliniques et biologiques de Lupus Erythémateux particulièrement importants apparurent dans quatre cas : altération de l'état général avec fièvre, exanthème morbilliforme, polyarthrite, adenomegalie, épanchement pleural, anémie hypochrome, leucopénie, une hyperplasie gingivale (cas n) IV), une ataxie (cas VI). Dans les trois autres cas (I - II - III) le tableau clinique demeura moins marqué avec dans l'observation I une éosinophilie à 10,5 p. cent. Les cellules L.E. furent retrouvées chez tous les malades et une augmentation des gamma - globulines dans les cas I et II. L'absence de précision d'ordre évolutif limite l'intérêt de cette publication.

- LINDQUIST, la même année, observa deux cas évocateurs de Lupus après administration de méthyl - phényl - éthyl - hydantoïne. Dans un cas aucune cellule L.E. ne fut retrouvée mais la fièvre, les manifestations articulaires, l'accélération de la vitesse de sédimentation apparurent après un an de traitement ; dans l'autre cas l'hyperthermie, des adenopathies cervicales, une altération de l'état général se manifestèrent dès le premier mois, les cellules L.E. n'apparurent qu'un an et demi plus tard, deux mois après l'arrêt de la drogue.

- RALLISON et CARLISLE (1961) rapportèrent trois tableaux cliniques de Lupus Erythémateux Disséminé associé dans deux cas (I et II) à un syndrome de STEVENS - JOHNSON apparus chez des enfants respectivement agés de 11, 10 et 4 ans après des périodes variables de traitement (3 ans, 6 mois et 7 mois) par diphenyl - hydantoïne et para-méthadione (cas I), diphenylhydantoine et triméthadione (cas II et III). La recherche de cellules L.E. fut positive onze mois (cas II), treizemois (cas III) trois ans (cas I) après le début de cette thérapeutique. Dans les trois observations des lésions rénales identiques à celles de la Maladie Lupique furent observées lors d'étude biopsiques et dans le cas I particulièrement typiques (lésions de "WIRE - LOOP", prolifération endothéliale, dégénérescence fibrinoïde) furent totalement regressives en dix neuf mois. Dans tous les cas la rechute d'une antigénicité de ces drogues par tests cutanés fut négative.

Ces auteurs firent état d'une communication personnelle de NEWTON concernant un enfant de neuf ans traité pendant deux ans par la trimethadione qui présenta une Maladie Lupique rapidement mortelle.

- BENTON, TYNES, REGISTER, ALFORD et HOLLEY (1962) étudièrent deux cas distincts par leur inégale gravité. Dans le cas I, il s'agissait d'une enfant de huit ans traité pendant cinq ans pour petit mal successivement par diphenylhydantoine et phénobarbital puis primidone et trimithadione et trimethadione seule. Les symptomes évocateur de L.E.D. apparurent trois ans.

Après ce dernier traitement (altération de l'état général, hyperthermie, insuffisance rénale, découverte de cellules L.E. in vitro dans le sang et la moelle osseuse). L'évolution fut mortelle.

Les lésions rénales étaient identiques à celles du Lupus Erythémateux Disséminé.

Dans le cas II, après traitement par trimethadione, puis 2 ans plus tard par diphenyl-hydantoine, l'apparition d'arthralgies conduisit à la mise en évidence de cellules L.E. non associées à d'autres troubles immunologiques.

L'interruption de la drogue fit disparaitre les signes cliniques et biologiques.

- JACOBS (1963) sur une série de 35 Maladies Lupiques chez l'enfant rapporta 7 cas ou "l'origine médicamenteuse de l'affection fut présumée" (du cas III au cas IX inclus).

Les drogues anticomitiales utilisées furent :

- la diphénylhydantoïne dans tous les cas
- la méthyl-phényl-hydantoïne (cas III)
- la triméthadione (cas IV - VIII)
- methsuximide, puis phensuximide (cas IV)
- phénobarbital (cas III - IV - VI - VII)

Dans deux cas (VIII et IX) l'évolution fut mortelle en moins d'un an et dans le cas VIII au moins malgré la corticothérapie.

- SHULMAN (1963) rapporta deux cas étudiés avec HARVEY en 1960.

- Cas I : chez une enfant de huit ans quelques mois après le début du traitement d'un petit mal par tridione apparurent fièvre, éruption et alopecie transitoire, suivies deux ans plus tard d'un tableau clinique caractéristique de L.E.D. (fièvre, éruption en vespertilio, polyarthrite, splenomegabri) avec présence de cellules de HARGRAVES. Après l'arrêt de la drogue, les troubles cliniques puis les cellules L.E. cinq mois plus tard s'éffacèrent. A la puberté les crises comitiales disparurent et avec un recul de trois années aucune nouvelle manifestation clinique ne fut notée.

- Le cas II eut une évolution différente. Apparition à quatre ans d'un petit mal controlé par phénobarbital et di-phenyl-hydantoïne. A sept ans cette dernière médication mal tolérée (hypertrophie gingivale, amaurose transitoire) fut remplacée par tridione. Six mois plus tard un tableau typique de L.E.D. (hyperthémie, éruption en aile de papillon après exposition au soleil, polyarthrite, anémie, leucopénie, cellules L.E.) motiva l'arrêt du traitement. Le L.E.D. continua d'évoluer avec persistance des cellules de HARGRAVES la troisième année.

- PETERSON, VERNIER et GOOD (1963) ont décrit deux cas de Lupus Erythémateux chez l'enfant qui regressa après l'arrêt de la thérapeutique anti-comitiale.

- HOLLEY (1964) étudia quatre enfants comitiaux traités par trimethadione et diphenylhydantoïne pendant trois et huit ans et qui présentèrent une Maladie Lupique avec recherche positive d'anticorps antinucléaires et lésions rénales à l'étude biopsique dans un cas (cas I).

- HOLT (1964) signala chez un enfant de huit ans dont la comitialité fut traitée par phenobarbital et N-methyl-phenyl-succimide, l'apparition de torpeur, d'arthralgies, d'anemie, la présence de cellules L.E.

Six mois après l'instauration de cette thérapeutique l'arret des succinimides, la corticothérapie ne modifièrent pas l'évolution clinique.

- FULTON et DYKEN (1964) chez un enfant de 14 ans aux "antécédents allergiques" (cas III) présentant des crises de grand puis de petit mal et traité pendant trois ans par diphenyl-hydantoine puis triméthadione mirent en évidence des cellules L.E. au cours d'un état fébrile accompagné d'érythéme facial et d'épanchement pleural bilatéral. Ces troubles disparurent après interruption du traitement remplacé par l'association phenobarbital, prednisone et quinacrine.

- Dans le cas IV, après quatre années de thérapeutique par phénobarbital et mésantoïne apparut une Maladie Lupique.

2) Interprétation des faits - Discussion.

A la lumière des cas publiés depuis treize ans le "syndrome Lupoïde" induit ou révélé par certaines thérapeutiques anticomitiales semble actuellement posséder une authenticité bien établie encore que par référence aux nombreux travaux concernant l'hydralazine, les observations bénéficiant d'un recul de plusieurs années soient rares en dehors de la récente publication de HOOLEY et les études expérimentales, animales tout au moins, non encore entreprises.

A - Circonstances d'apparition.

- Date d'apparition -

Le syndrome Lupoïde post-anticomitial peut apparaitre très précocement comme en témoigne l'observation de RUPPLI et VOSSEN (9 jours), parfois après quelques semaines (LINDQUIST, cas II) ou plusieurs mois (MIESCHER et DELACRETAZ, six mois - RALLISON et CARLISLE, cas I, six mois ; cas II, sept mois) le plus fréquemment après plusieurs années (huit ans dans le cas extrême de HOOLEY).

- Sexe : la prédominance féminine est comparable à celle observée au cours du Lupus Erythémateux Disséminé.

- Age : la prédominance de ces manifestations chez l'enfant est remarquable (RALLISON et CARLISLE, BENTON et TYNES, JACOBS, HOLT, HOLLEY, FULTON et DYKEN) ; en effet elles sont rencontrées dans 24 cas sur 33 observations publiées.

- Terrain :

a) personnel : les antécédents personnels ne sont pas signalés par les auteurs sauf FULTON et DYKEN qui mentionnèrent dans leur cas III des antécédents par eux qualifiés "d'allergiques" (rash muculo-papuleux, parfois urticariens d'allure saisonnière, voire même des eruptions bulleuses.

La rareté de ces faits contrastent avec la fréquence des antécédents personnels retrouvés par ALARCON - SEGOVIA chez 37 sujets sur 50 ayant developpé un syndrome Lupoïde post-hydralazinique 41 p. cent présentaient au moins une anomalie, tous étant indemmes de manifestations cliniques sauf un cas où il existait chez une femme une comitialité de type grand mal. Parmi ces 18 sujets, l'anomalie biologique la plus commune fut la mise en évidence d'anticorps anti-tissulaires (observée dans 11 cas) et en second lieu une élévation des gamma-globulines sériques.

Ces chiffres recouvrent les constatations d'ALARCON - SEGOVIA dans le Syndrome Lupoïde post-hydralazinique où les antécédents familiaux furent retrouvés chez 17 des 50 malades soit dans 34 p. cent des cas, et seulement chez 8 des 100 sujets témoins.

Plus précisément, il est intéressant de souligner que cinq malades dont le syndrome lupoïde post-hydralazinique fut à expressions articulaires prédominantes avec présence de cellule L.E., appartenaient à des familles présentant avec une remarquable fréquence des manifestations rhumatismales.

B - Etude clinique.

1) Les manifestations cliniques et biologiques secondaires à l'administration de drogues anti-comitiales et notamment les hydantoines sont bien connues (LIVINGTONE 1956 - SPARBERG 1963).

A coté des manifestations cutanéo-muqueuses, les troubles neurologiques ne sont pas rares (céphalées, somnolence, modification du comportement, tremblement, dysarthrie, amblyopie, nystaynus, ataxie) ainsi que les complications hématologiques (anémie mégaloblastique par antagonisme avec l'acide ptéroyl-glutamique, leucopenie, thrombopénie, pancytopénie).

L'atteinte ganglionnaire avec adénomégalie, réactions reticulo-histiocylaires avec images d'hepatite accompagnée d'hépatomegalie (MANDELBAUM 1941), ou évocatrice de maladie d'HODGKIN (MELLER et RESH 1949), pseudo-sarcomateuse (SALTZSTEIN 1958, ROSENFELD 1961), pseudo-reticulo-sarcomateuse, pseudo-mononucléosique (SIEGAL 1961).

Ces manifestations à l'exception des adenomégalies précitées, sont nettement distinctes du tableau clinique, biologique et anatomique du "syndrome Lupoïde post anticomitial".

En fait l'interprétation pathogénique de ces troubles s'avère difficile, en l'absence d'enquête immunologique lors de leur description. Leur étude mériterait d'être reprise dans cette perspective.

2) Par contre, le syndrome Lupoïde post anticomitial par des différentes manifestations est superposable au tableau du Lupus Erythémateux Disséminé.

- Les tableaux cliniques sont polymorphes associant à des degres divers :

- une hyperthermie

- des manifestations cutanées soit localisées à la face, souvent en vespertilio soit rash diffus.

- articulaire avec simples arthralgies ou aspects de mono ou de polyarthrite.

- pleurodynies

- épanchement pleural

- anémie, leucopénie avec parfois éosinophilie

- insuffisance rénale

- Les manifestations biologiques comportent outre une accélération de la vitesse de sédimentation, la découverte de cellules L.E. avec images en rosette (MIESCHER et DELACRETAZ, RALLISON et CARLISLE, cas II). Il faut souligner que les critères d'étude des différents auteurs ne sont pas toujours précisés. Il n'a jamais été fait mention de mise en évidence de cellules B de HELLER et ZIMMERMANN alors que celles-ci seraient plus fréquemment observées au cours de Syndromes Lupoïdes liés à d'autre drogues, notamment la penicilline et l'hydralazine.

L'apparition de cellules L.E. ne semblerait jamais contemporaine de l'installation des troubles cliniques ; elle peut être très précoce comme dans l'observation de MIESCHER et DELACRETAZ ; le plus souvent leur découverte est tardive : 11 mois, 13 mois, 3 ans dans les cas II, III et I de RALLISON, 18 mois dans le cas II de LINDQUIST. En fait il faut souligner qu'un tel délai rend seulement compte du délai qui sépare les premiers symptomes cliniques et la première recherche de cellules de HARGRAVES.

- Le test de HASERICK n'a jamais été effectué sauf dans l'observation de MIESCHER et DELACRETAZ où il fut négatif.

- La recherche d'anticorps anti - D.N.A n'a été éffectuée que dans les observations récentes (JACOBS, cas IV - V).

- Une augmentation des gamma-globulines a été signalée dans le sang par JACOBS, cas III, V, VI, VII et IX, dans le liquide cephalo-rachidien par FULTON et DYKEN (cas III).

- Une fausse positivité des réactions sérologiques de la syphilis a été signalée par JACOBS (cas III).

- Les lésions histologiques typiques du Lupus Erythémateux Disséminé ont été retrouvées dans le parenchyme rénal comme l'attestent les 3 observations de RALLISON et CARLISLE, le cas I de BENTON et TYNES, le cas I de HOLLEY.

Evolution :

L'évolution du syndrome lupoïde est variable.

a) Parfois la disparition des signes cliniques suit de quelques heures ou quelques jours l'interruption de la médication (observations de MIESCHER et DELACRETAZ, de BENTON et TYNES, cas II, de SHUMAN, cas I). Cette évolution est facilitée par la corticothérapie.

Dans ces cas favorables l'évolution du syndrome biologique notamment les cellules L.E. n'est pas parallèle à la regression des symptomes cliniques. Ainsi les cellules de HARGRAVES disparurent un mois après disparition de la symptomatologie clinique dans l'observation de MIESCHER et DELACRETAZ, en six semaines sous thérapeutique corticoïde dans le cas II de RALLISON et CARLISLE. Qui plus est, les cellules L.E. peuvent être retrouvées plusieurs mois après l'éffacement des troubles cliniques : 5 mois malgré les corticoïdes dans le cas III de RALLISON, 5 mois également dans l'observation I de SHULMAN, 8 mois dans le cas I de RALLISON.

Les lésions histologiques, elles-même, peuvent être réversibles notamment les atteintes rénales (les trois observations de RALLISON).

b) A l'opposé, l'accentuation des troubles après une éventuelle amélioration temporaire peut aboutir à une Maladie Lupique sévère (JACOBS cas III à VII, SHULMAN, cas II, HOOLEY, 2 cas, HOLT, 1 cas, FULTON et DYKEN, cas IV) d'évolution inégale, parfois non modifiée par la corticothérapie et rapidement mortelle (NEWTON, BENTON et TYNES, cas I ; JACOBS cas VIII).

Les cellules L.E. peuvent alors :

- séffacer comme dans les cas III, V, VI de JACOBS avec persistance des anticorps anti-D.N.A. et des anomalies des réactions sérologiques de la syphilis.

- ou persister, particulièrement dans les formes très sévères (BENTON et TYNES, cas I ; JACOBS).

c) Expérimentation clinique.

En l'absence d'études expérimentales sur l'animal, seuls peuvent être cités les travaux cliniques de WILSKE et coll. (1965).

Ces auteurs étudièrent chez 59 comitiaux hospitalisés en milieu psychiatrique et traités par phénobarbital et diphényl-hydantoïne seuls ou associés pendant un an au moins, l'incidence de cette thérapeutique par comparaison clinique et biologique avec un groupe de contrôle ne recevant aucune de ces médications.

Au cours de cette étude, les cellules L.E. recherchées par la méthode de ZIMMER et HARGRAVES ne furent jamais retrouvées.

Mais surtout un groupe de 5 sujets traités par phénobarbital associé dans 4 cas à la diphényl-hydantoïne a retenu particulièrement l'attention par les anomalies suivantes qu'ils présentèrent :

- anomalie clinique limitée à une éruption cutanée dans 3 cas.

- anomalies biologiques :

La présence d'anticorps anti-D.N.A. (hémagglutination passive) fut positive dans les 5 cas.

Présence d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence dans 3 cas, de facteur rhumatiode dans 3 cas.

Elévation des gamma-globulines sériques dans 4 cas avec augmentation des α_2 globulines dans 2 cas (à la différence des constations expérimentales de BONNET DE LA TOUR dans le syndrome lupoïde hydralazinique du cobaye, de COMENS chez le chien où l'augmentation des α_2 globulines est constante sans élévation des gamma - globulines).

Elévation de la vitesse de sédimentation dans 2 cas.

Leucopenie dans 1 cas.

Il semble que l'association phénobarbital-diphenylhydantoine puisse provoquer ces troubles plus aisément que la diphenylhydantoine seule. Ce fait rejoint, après les études de LOESER sur le métabolisme de la diphenylhydantoine les constatations expérimentales de CUCCINELL (1963) et de BURNS (1964) démontrant l'action favorisante du phénobarbital sur le métabolisme de la diphenylhydantoïne. D'ailleurs ces deux drogues sont voisines par leurs propriétés chimiques.

A ce propos il faut citer les deux observations récentes de HARRIS et coll. (1966) qui notèrent l'association d'un Lupus Erythémateux et d'une porphyrie. Le phénobarbital dans un cas a été considéré comme un agent "inducteur" ou "révélateur" de la porphyrie. D'ailleurs il existe déjà quatre observations d'associations de Maladie Lupique et de porphyrie (WOLFRAM 1952 - MARSDEN 1959 - SNEDDON 1962 - PASSARON 1962). Ce problème méritait d'être repris sous un angle nouveau : la recherche systématique de Lupus Erythémateux au cours de toute porphyrie, et de porphyrie au cours de Maladie Lupique à manifestations neurologiques centrales.

D - Mécanisme pathogénique.

Les thérapeutiques par les hydantoines, les oxazolidine diones, le phenobarbital et les succinimides étant de pratique courante, on pourrait certes discuter l'éventualité d'une simple coincidence ou tout au moins l'aggravation d'un Lupus Erythémateux dont la comitialité aurait été le premier signe.

En fait contre cette hypothèse plaide une observation de LINDQUIST car la comitialité survenue chez un enfant de six ans après un traumatisme obstétrical et une hémorragie méningée, les premières manifestations lupiques n'apparurent qu'un mois après la prescription de mésantoïne à l'âge de 20 ans.

Ce fait qui souligne le role déterminant de la drogue, n'exclut pas également la possibilité pour ce sujet d'appartenir à une famille présentant une "diathèse lupique".

- Ainsi l'induction ou la révélation du syndrome lupoïde par les anti-consulsivants parait fort probable. Dans cette perspective deux ordres d'hypothèses ont été soulévés pour rendre compte de ces faits.

1) Soit une réaction immunitaire à manifestation retardée comme le ferait invoquer l'étude récente de BERLINGHOFF et SONNICHSEN (1964) qui mirent en évidence chez un sujet comitial traité par phenylhydantoire et phenobarbital remplacé par phenyl-ethyl-dioxo-hexa-hydropyrimidine et chez lequel apparut quatre semaines plus tard un Lupus Erythémateux avec manifestations cutanées et présence de cellules L.E., un facteur cellulaire de transfert par injection sous-cutanée de leucocytes.

En fait ce travail isolé qui suggère un transfert cellulaire de l'immunité retardée et fait discuter l'existence d'un "transfer factor" analogue au transfer factor de LAWRENCE et PAPPENHEIMER mérite confirmation.

2) A la suite des travaux de STOLLAR et coll., de BUTLER et coll. en 1962 qui réussirent par utilisation d'un conjugué semi-synthétique proche de la structure des nucléoprotéines (protéine associée à un résidu purique artificiel) à dénaturer in vivo le D.N.A., une deuxième hypothèse peut-être formulée.

L'introduction d'une drogue particulièrement réactive déterminerait la dénaturation de certains constituants de l'organisme notamment du matériel nucléaire sur lequel elle se fixerait, en lui conférant une auto-antigénicité responsable d'une maladie auto-entretenue. Chez des sujets génétiquement prédisposés, comme l'ont montré HOOLEY et ALARCON - SEGOVIA qui ont défini une prédisposition héréditaire, véritable "diathèse lupique", l'agression thérapeutique par dénaturation du matériel nucléaire d'une part et compte tenu de l'existence d'un trouble général de la synthèse

des anticorps fort probable dans la Maladie Lupique d'autre part, pourrait précipiter l'extériorisation de cette Maladie latente ou déjà monosymptomatique dont la comitialité pourrait constituer la première manifestation.

IV - CORRELATIONS ANATOMO-CLINIQUES.

Dans la deuxième partie de cette thèse, sera envisagée l'étude des lésions cérébrales constatées au cours du Lupus Erythémateux Disséminé dont l'histoire s'est accompagnée de manifestations comitiales.

- Les observations qui ont fait l'objet d'une étude anatomique ont été rapportée par les auteurs suivants :

- POLLACK et ZISKIND
- SARRAZIN (Cas I)
- TUMULTY et HARVEY (cas I - VIII)
- VESEY et NELSON
- RUSSEL, HASERICK et ZUCKER (cas III - VII - VIII - IX)
- GLASER (cas II)
- MALAMUD et SAVER (cas II)
- HANRAHAN (cas III)
- CARES et WEINBERG (cas II)
- O'CONNOR
- FULTON et DYKEN (cas II)

- Il faut d'emblée souligner la diffusion des altérations anatomiques, de topographie variable selon les cas et responsables éventuellement de l'apparition d'autres manifestations cliniques neurologiques.

L'importance de ces lésions, leur remaniement, dépendront ainsi de la durée d'évolution de la Maladie Lupique.

- Les lésions vasculaires observées sont responsables des altérations du Système Nerveux Central principalement de la substance grise du cortex cérébral, prés des sillons. La substance blanche moins fréquemment interessée est atteinte au voisinage des lésions précédentes. Cette différence selon GLASER (1952) serait en rapport avec la richesse plus grande de la vascularisation de la substance grise et cette prédilection de l'atteinte corticale rendrait compte de la fréquence des crises comitiales.

ooOoo

B - LES TROUBLES PSYCHIQUES

I - CARACTERISTIQUES GENERALES

Les troubles psychiques au cours du Lupus Erythémateux Disséminé viennent au deuxième plan des manifestations cliniques après les crises comitiales.

1 - Fréquence

a) chez l'adulte

La Revue des cas publiés depuis 1948 permet de préciser leur importance.

- JESSAR, LAMONT-HAVERS et RAGAN (1953) colligeant les 323 observations publiées entre 1948 et 1952 ne mentionnèrent des "états psychotiques toxiques" que dans 5 p. cent des cas. Dans leur propre série portant sur 44 malades 9 p. cent présentèrent des troubles psychiques notamment des états confusionnels.

- DUBOIS (1953)sur une série de 62 cas observa 29% d'états psychotiques.

- HARVEY, SHULMAN, TUMULTY, CONLEY et SCHOENRICH (1954) dans leur étude de 138 cas retrouvèrent des manifestations psychiatriques dans 20 cas (14 p. cent).

- HASERICK (1955) observe dans une série de 126 maladies Lupiques, 11 cas de troubles psychiques (8 p. cent).

- ARMAS-CRUZ, HARNECKER, DUCACH, JALIL et GONZALEZ (1958) au Chili constatèrent plus fréquemment de tels troubles : 39 cas sur 108 L.E.D. (36 p. cent).

- RUPE et NICKEL (1959) signalèrent des troubles psychiques dans 3 pour cent de leur série de 100 Maladies Lupiques.

- DUBOIS et TUFFANELLI (1964) dans une étude statistique portant sur 520 cas personnels de Lupus Erythémateux Disséminé notèrent les manifestations psychiatriques dans 12,1 p. cent des cas.

- Enfin SERVI et RESTIVO, la même année, colligeant 1574 observations de Maladies Lupiques publiées dans la littérature entre 1934 et 1961, relevèrent 189 cas avec troubles psychiques soit dans 11,3 p. cent des cas.

- O'CONNOR et MUSHER (1966) dans leur étude déjà citée portant sur 150 observations de Lupus Erythémateux Disséminé avec manifestations neuro-psychiatriques constatèrent des troubles psychiques chez 77 malades soit une fréquence voisine de 50 p. cent. Par leur référence aux 1066 cas de Maladie Lupique exposés dans les publications anglo-saxonnes de 1952 à 1965, ces deux auteurs relevèrent des manifestations psychiques dans 25 p. cent des cas.

- Dans notre revue de 1861 cas de Lupus Erythémateux rapportés entre 1952 et 1966, la fréquence des troubles psychiques est de 18,5 p.cent.

- Nous retiendrons les chiffres de DUBOIS et TUFFANELLI.

- Certains auteurs, notamment SHEARN et PIROFSKY (1952), BRODY, HILL (1956), KUSHNIRUK (1957), O'CONNOR (1959), STERN et ROBBINS (1960) ont tous signalé une fréquence nettement plus élevée des troubles psychiques atteignant 50 p. cent des cas pour STEARN et ROBBINS, 52 p. cent pour BRODY. Pour ces auteurs ce fait serait en correlation avec l'augmentation de fréquence du diagnostic de la maladie lupique authentifiée par les tests biologiques spécifiques.

En fait, il nous paraît qu'une telle élévation de fréquence ne peut être retenue car ces études portent sur des séries trop faibles toujours inférieures à 100 cas et modifiées par le recrutement particulier de ces auteurs.

b) chez l'enfant

- GOLD et YAHR sur un effectif de 13 malades présentant des troubles neuro-psychiatriques, relevèrent 4 cas avec manifestations psychiques coexistant dans 3 cas avec des crises comitiales.

- Les troubles psychiques furent retrouvés par HUAULT (1962) dans 10 p. cent des cas, par RICHARD (1962) dans 48 p. cent des cas (12 malades sur 25) dont 7 cas associés à des manifestations neurologiques et 5 cas où les symptomes psychiatriques demeurèrent isolés.

- Ainsi la fréquence des troubles psychiques chez l'enfant, 28,3 p. cent des cas, est nettement plus élevée que chez l'adulte.

2 - Sexe et age

a) chez l'adulte :

La prédominance féminine du Lupus Erythémateux Disséminé est confirmée également dans le cas particulier des manifestations psychiques.

CLUXTON et KRAUSE dès 1943 avaient par ailleurs souligné la fréquence des troubles psychiatriques durant la deuxième et troisième décade de la vie.

L'étude des observations publiées a confirmé ces notions relatives au sexe et à l'âge, notamment dans la série de malades suivis au Centre VIGGO-PETERSEN par le Professeur DE SEZE, DEBEYRE et KAHN.

b) chez l'enfant :

La prédominance féminine est retrouvée lors de l'étude des troubles psychiques au cours de la Maladie Lupique.

- GOLD et YAHR ne firent état que d'un cas masculin sur 4, dont les ages extrêmes étaient 6 ans 1/2 et 15 ans.

- RICHARD ne releva que 2 garçons sur une série de 12 observations avec manifestations neurologiques et psychiatriques et sur 5 observations de troubles psychiques isolés.

La moyenne d'âge des enfants présentant des manifestations neuro-psychiatriques et psychiques isolées est respectivement de 10 à 12 ans.

II - ETUDE CLINIQUE

Nous envisagerons, après la revue des observations publiées dans la littérature, les caractères cliniques des manifestations psychiatriques.

1 - REVUE DES OBSERVATIONS RAPPORTEES DANS LA LITTERATURE

- HEBRA et KAPOSI (1875) signalèrent les premiers les manifestations neuro-psychiques au cours du Lupus Erythémateux Disséminé. Ils observèrent à la phase terminale un état stuporeux suivi de coma. La spécificité de ces troubles demeure discutable dans un contexte d'insuffisance rénale.

- OSLER (1895) observa un état délirant (le malade "imaginait toutes sortes de choses"). Cependant le diagnostic de Maladie Lupique demeure discutable.

- BAUM (1904) rapporta le cas d'un délire aigu apparu après une hémiparésie droite avec aphasie.

Pendant les quarante années suivantes, les relations entre les manifestations neuro-psychiques et le Lupus Erythémateux furent reconnues, mais rarement étudiées (JARCHO 1936 - KLEMPERER et Coll. 1941).

Ces derniers auteurs, parmi 20 cas de Lupus Erythémateux, mentionnent 5 cas d'états confusionnels aigus (I, V, VII, IX, XX) dont le premier lié à l'hyperthermie, les deux suivants à l'insuffisance rénale. Dans le cas XX, des troubles caractériels, une variabilité émotionnelle sont signalés deux ans avant un tableau évocateur de maladie lupique.

- CLUXTON et KRAUSE (1943) observèrent des troubles psychiques chez 3 malades sur 4. L'un était agité (cas I), le cas II présentait une labilité émotionnelle caractéristique d'une personnalité hystérique, le cas III (aux antécédents psychiatriques familiaux) un délire de persécution qui s'accentua et fut suivi d'un état confusionnel aigu, avec hallucinations visuelles et tentatives de suicide.

- DALY (1945) rapporta deux cas de manifestations psychiques associées à des troubles neurologiques. Dans le premier cas, il s'agissait d'un homme de 29 ans présentant des troubles de mémoire de fixation avec lenteur d'idéation évoquant une détérioration mentale. Le deuxième cas concernait un homme de 47 ans qui présenta un état délirant aigu évoluant vers un coma terminal.

- TUMULTY et HARVEY (1949) observèrent des troubles psychiques dans 7 cas sur 32 malades étudiés au John Hopkins Hospital. Ils notèrent des épisodes délirants (4 cas), des états comateux (3 cas) associés ou non à des crises comitiales dans un contexte d'insuffisance rénale. Dans une observation (cas VI) ils signalèrent dès le début de l'évolution du Lupus Erythémateux des troubles du comportement avec fugue pendant plusieurs jours, puis un épisode délirant aigu. Des lésions hémorragiques pétéchiales anciennes et récentes furent retrouvées dans le cerveau.

- SARRAZIN dans sa thèse signala des manifestations neuropsychiques dans 4 cas sur 12 dont un tableau d'hypomanie (cas III) et un épisode délirant aigu précédant un état de mal comitial (cas VII).

- RUSSEL et Coll. dans leur étude sur l'épilepsie chez 10 malades d'une série de 28 mentionnèrent 4 cas avec troubles psychiques : troubles mnésiques (cas I), confusion mentale et manie aiguë (cas III), état confusionnel (cas VII), troubles de conscience aboutissant à un coma terminal (cas VIII), ces deux derniers cas survenant dans un tableau d'insuffisance rénale.

- JESSAR et Coll. dans leur série personnelle de 44 malades constatèrent : des troubles mnésiques (cas I), un état maniaque (cas III), une confusion mentale chez un insuffisant rénal chronique (cas VII), des troubles de conscience puis coma terminal (cas VIII).

- SHEARN et PIROFSKY au Bellevue Hospital de New-York, observèrent des troubles psychiatriques, principalement des états dépressifs chez 50 pour 100 de leurs malades (17 sur 34).

- HANRAHAN (1954) étudia 3 cas de Lupus Erythémateux Disséminé associés à des troubles psychotiques dominant la scène clinique :

Dans deux cas, il s'agissait de Schizophrénie :

. tableau d'hébéphrénie (cas I) après une phase de délire d'interprétation et de persécution; avant la mort apparurent des mouvements athétoïdes,

une hémiplégie flasque droite avec mydriase droite (découverte d'une hémorragie sous-arachnoïdienne à l'autopsie);

. tableau de schizophrénie paranoïde (cas II) apparue dix ans avant le diagnostic de Maladie Lupique. Dans ces deux cas, aucune corticothérapie ne fut instituée.

Dans le cas III, un état hypomaniaque apparut au cours d'un Lupus Erythémateux survenu 12 ans après une crise comitiale et traité par corticoïdes. Un tableau de schizophrénie avec syndrome d'influence, hallucinations, progressivement s'installa, "directement induit par la thérapeutique hormonale" et totalement réversible après l'arrêt du traitement. L'examen du cerveau fut normal.

- MALAMUD et SAVER (1954) observèrent chez une malade de 43 ans un épisode de confusion mentale apparu dans un contexte d'instabilité émotionnelle, suivi deux mois plus tard de manifestations schizophréniques. L'année suivante fut porté le diagnostic de schizophrénie paranoïde à la suite d'un nouvel épisode confusionnel.

Une deuxième malade âgée de 17 ans, après une période de ralentissement idéatoire, présenta à la neuvième semaine d'un traitement corticoïde un état dépressif qui fit place à un état confusionnel franc avec agressivité puis mutisme. Elle sombra dans un coma terminal secondaire à des crises convulsives généralisées réitérées.

Une troisième malade âgée de 33 ans après une longue histoire d'instabilité émotionnelle présenta des alternatives d'agitation et de dépression avec hallucinations auditives et idées de suicide puis un tableau de schizophrénie catatonique améliorée par électrochocs.

- HARVEY, SHULMAN, TUMULTY, dans leur analyse de 138 cas étudiés au John Hopkins Hospital de Baltimore, signalèrent dans 20 cas un ou plusieurs épisodes psychotiques aigus coexistant éventuellement à des manifestations neurologiques : crises convulsives (4 cas), ptosis bilatéral transitoire (2 cas). Ces troubles psychiques peuvent être rattachés :

- directement au Lupus Erythémateux dans 14 cas
- à une infection intercurrente dans 3 cas
- une insuffisance rénale chronique dans 2 cas
- à une insuffisance hépatique dans 1 cas.

- HASERICK (1955) dans son étude de 126 cas de Maladie Lupique suivis à la Cleveland Clinic, insista sur la fréquence de manifestations psychiatriques antérieures à toutes autres manifestations évocatrices de Lupus Erythémateux et rapporta 11 observations comprenant des états dissociatifs et cyclothymiques.

- ROGER, RANCE et POINSO (1955) rapportèrent une observation concrétisant la forme psychique d'emblée du Lupus Erythémateux Disséminé et que nous rapportons intégralement : malade de 33 ans, hospitalisée dans un état confusionnel d'installation rapide en 48 heures avec désorientation, délire onirique, agitation, logorrhée, fuite des idées, présentation de type maniaque. L'agitation persista malgré deux électrochocs et thérapeutique neuroleptique. Puis apparut une hyperthermie à 39°C, une hémiparésie gauche avec hypereflectivité ostéo-tendineuse et signe de Babinski. Le liquide céphalo-rachidien était normal. La corticothérapie entraîna en 3 jours la disparition de la fièvre.

15 jours après le début des troubles psychiques, une éruption typique en ailes de papillon apparut à la face puis une insuffisance rénale avec oedèmes des membres inférieurs, protéinurie à 1,40 g/l qui persista, hyperazotémie à 0,75 g/l régressive.

15 jours après la chute thermique, le syndrome neurologique disparut. L'agitation onirique fit place à un état mélancolique délirant qui s'atténuera deux mois plus tard.

- CLARK et BAILEY, sur 100 cas de Maladie Lupique étudiés à la Mayo Clinic, observèrent chez 17 malades des troubles psychiques isolés ou associés à des manifestations neurologiques qui se répartirent ainsi :

- anxiété marquée, troubles mnésiques et troubles de la personnalité mal précisés	7 cas
- instabilité émotionnelle	3 "
- détérioration mentale	2 "
- syndrome dépressif	2 "
- manifestations obsessionnelles	1 "
- psychose paranoïde	1 "
- "psychose hallucinatoire"	1 "

Parmi ces malades, certains devinrent délirants, d'autres sombrèrent dans le coma avant la mort.

- SCHEINBERG (1956) signala l'apparition chez une malade de 18 ans d'un épisode confusionnel aigu avec hallucinations 7 mois après l'apparition de manifestations neurologiques multiples : tableau de polyradiculo-névrite avec dissociation albumino-cytologique transitoire, troubles oculaires (diplopie, altération importante du fond d'oeil avec exsudats dysoriques, hémorragies, oedème papillaire bilatéral partiel; scotome central droit; paralysie du nerf moteur oculaire externe droit; nystagmus latéral droit). Cet épisode psychiatrique accompagné d'anomalies électro-encéphalographiques majeures (tracé désorganisé avec prédominance d'ondes lentes) fut contemporain de la découverte de cellules de Hargraves et d'une augmentation des doses de cortisone (100 mg). Il disparut en deux semaines après réduction du traitement corticoïde (75 mg). Les troubles psychiques ne réapparurent que 9 mois plus tard à la phase terminale de la Maladie Lupique.

- ZETTERSTRÖM et BERGLUND, dans une série de onze enfants, signalèrent : un état dépressif, un processus dissociatif avec hallucinations chez un garçon de 11 ans après une période de crises comitiales.

- BONARD, JORNOD et MULLER (1957), sur 13 Maladies Lupiques, mentionnèrent :

. un état d'agitation avec agressivité et négativisme apparu dans un contexte de polyarthralgies fébriles avec érythème facial chez un malade de 67 ans (cas III).

. un état d'obnubilation avec céphalées (cas XI) dans un tableau de polyarthralgies, de polyadénopathies fébriles et d'insuffisance rénale chronique chez une femme de 28 ans. Sous traitement cortisonique (200 mg par jour) apparurent un exanthème morbilliforme, un syndrome méningé (40 éléments, albuminorachie à 0,65 g/l), un syndrome bulbaire (rire et pleurer spasmodique, troubles de la déglutition, dysarthrie) et une hémiparésie droite avec signe de Babinski transitoire, un syndrome cérébelleux. Il existait des anomalies électro-encéphalographiques (asymétrie du tracé, complexes pointes-ondes post-rolandiques à gauche). Après diminution progressive de la cortisone, le syndrome neuro-psychique régressa incomplètement. A la sixième semaine après remplacement de la cortisone par la prednisone (20 mg par jour) il

persistait un syndrome pyramidal droit modéré et un syndrome cérébelleux cinétique.

- ARMAS-CRUZ et Coll. constatèrent chez 39 malades sur 108 des troubles psychiatriques dominés par des états anxieux, des périodes d'agitation, parfois des états délirants plus rarement dépressifs.

- ARRANZ et QUINTANA (1958) observèrent chez una malade deux épisodes de confusion mentale régressifs sous corticothérapie et qui ne laissèrent persister qu'une labilité émotionnelle.

- CARES et WEINBERG, la même année, à l'occasion d'une étude relative à "l'influence de la cortisone sur les psychoses associées au Lupus Erythémateux", firent état de deux cas de schizophrénie.

La première observation concernait une malade de 31 ans chez laquelle 11 années après le début d'un Lupus Erythémateux apparut une schizophrénie paranoïde non influencée par l'ACTH et la cortisone.

Dans la deuxième observation, une malade de 35 ans présenta un état dépressif avec anxiété importante et confusion. Progressivement s'installa un tableau de schizophrénie paranoïde particulièrement riche avec expériences hallucinatoires avec sentiment d'influence et d'étrangeté. Il existait des lésions cutanées faciales sur cicatrice de brûlure, une insuffisance rénale modérée avec anémie. Si la cortisone jointe à une antibiothérapie améliora les signes dermatologiques, par contre l'état psychotique ne fut pas modifié, des crises comitiales apparurent. La malade mourut d'une infection intercurrente.

- L'étude de J.F. O'CONNOR (1959) constitue une importante mise au point du problème des "psychoses associées au Lupus Erythémateux Disséminé". Dans une série de 40 maladies lupiques observées de 1950 à 1954, cet auteur observa les troubles psychiques suivants :

. 14 malades manifestèrent un état d'anxiété mineure ou un état dépressif discret en rapport avec la maladie.

. 21 malades présentèrent des manifestations psychotiques (3 malades n'étaient pas traités par les corticoïdes), parmi lesquels :

- <u>7 cas de schizophrénie</u>

soit à tendance paranoïde avec idées de grandeur, hallucinations, frayeur, autisme;

soit à tendance catatonique.

- 3 dépressions psychotiques dont le début correspondait à une poussée évolutive du Lupus Erythémateux traité par corticoïdes et qui persistèrent après l'amélioration de la Maladie Lupique.

- 11 malades présentaient un "syndrome cérébral aigu" : 3 réalisèrent l'aspect d'une psychose organique avec désorientation temporo-spatiale, troubles mnésiques importants, fabulation, hallucinations visuo-auditives.
Dans 5 cas, des épisodes de coma transitoire furent notés, le plus souvent à la phase terminale.

. 5 malades présentèrent "des manifestations psycho-névrotiques qu'ils rapportèrent eux-mêmes au traitement corticoïde." Il s'agissait d'anxiété réactionnelle (2 cas), de dépression secondaire (2 cas), un état d'angoisse flottante avec impression d'irréalité (1 cas).

- RUPE et NICKEL, sur 100 cas étudiés au Henry Ford Hospital de Detroit, ne notèrent que 3 états psychotiques.

- STERN et ROBBINS (1960) rapportèrent 26 observations de troubles psychiatriques sur un effectif de 53 cas de Maladie Lupique rencontrés en 8 ans à l'Hôpital Bellevue de New-York, qu'ils répartirent ainsi selon la classification suivante qu'ils proposèrent :

. syndrome mental organique lié directement à la Maladie Lupique
  - et de type pur : 7 cas
  - ou de type composé : 8 cas
. états psychotiques induits par la corticothérapie : 3 cas
. schizophrénie et états psychotiques non classés : 6 cas
. états dépressifs : 2 cas.

Une telle classification, les rapports des troubles psychiques avec la thérapeutique corticoïde seront envisagés ultérieurement.

- LIEF et SILVERMAN (1960) rapportèrent 3 observations de psychose associée au Lupus Erythémateux. :

. cas I : femme de 27 ans, au cours de l'évolution d'un Lupus

Erythémateux Disséminé connu depuis 2 ans présenta trois épisodes psychotiques aigus successifs dont deux au décours d'interventions chirurgicales (confusion mentale avec hallucinations visuelles et auditives) qui réagit de façon spectaculaire en 4 et 3 jours à la corticothérapie.

- Cas II : malade de 26 ans, de personnalité schizoïde, 4 ans après le début d'une Maladie Lupique, présenta un délire paranoïde sous faible dose de dexamethasone (1,5 mg par jour) qui fut amélioré par la Prednisone (40 mg par jour).

- Cas III : malade de 34 ans chez laquelle, 8 ans après le début d'un Lupus Erythémateux Disséminé furent notés les troubles psychiques suivants : baisse de l'efficience intellectuelle, instabilité, puérilisme puis délire paranoïde pauvre avec syndrome d'automatisme mental qui continua d'évoluer malgré la corticothérapie vers un état démentiel. Décès par infarctus du myocarde.

- FESSEL et SOLOMON (1960) étudièrent deux cas de troubles psychiques antérieurs à toutes autres manifestations de la Maladie Lupique.

Cas I : la malade qui avait présenté à 27 ans et à 40 ans un état dépressif ayant duré respectivement deux et quinze mois, présenta de nouveau à 45 ans en 1942 un état dépressif durant 4 semaines avec idées imprécises de persécution, délire mystique et activité incohérente. Le diagnostic de psychose maniaco-dépressive en phase dépressive fut alors porté. D'autres épisodes identiques furent observés, améliorés notamment par les électrochocs.

En 1957 apparurent un érythème facial en vespertilio, une hyperthermie. La découverte de cellules L.E. établit le diagnostic. Durant cette période, il n'existait aucune majoration des troubles psychiatriques. Le liquide céphalo-rachidien était normal. La chloroquine ne modifia pas l'état mental particulier.

Cas II : malade de 40 ans, schizophrène, traitée par électro-chocs puis réserpine au long cours. Trois ans plus tard, au cours d'une hospitalisation pour aggravation des troubles psychiatriques (accentuation de la discordance, hallucinations auditives) apparurent des crises Bravais-Jacksoniennes à début facial gauche secondairement généralisées. L'électro-encéphalogramme n'objectiva qu'un ralentissement du tracé, surtout dans les régions frontales

et l'hémisphère droit. La recherche de cellules de Hargraves s'avéra positive. Traitées par corticoïdes puis par chloroquine, les crises comitiales disparurent sans modification du tableau schizophrénique qui s'aggrava ultérieurement.

Dans les 4 cas avec manifestations psychiques chez l'enfant, GOLD et YAHR signalèrent dans les trois observations (cas VI, VII, VIII) où elles s'associèrent à des crises convulsives deux cas avec troubles psychotiques (délire paranoïde et hallucinatoire), un cas avec un simple ralentissement idéique.

Le quatrième (cas IX) âgé de 14 ans présentait un état catatonique régressif sous corticothérapie, récidivant après interruption de cette thérapeutique.

Après l'étude de RICHARD dont nous avons cité plus haut les conclusions, HUAULT (1962) dans sa thèse traitant du Lupus Erythémateux Systémique chez l'enfant, releva des manifestations psychiatriques dans 10 % des cas, et représentées par des états d'indifférence, d'irritabilité ou d'agressivité. Cet auteur insista sur leur évolution par poussées, parfois non modifiées par la corticothérapie, parfois directement liées à celle-ci.

- DE MORSIER (1962) rapporta le cas d'une malade de 25 ans chez laquelle apparurent des troubles de mémoire et une apraxie idéatoire, puis une amaurose transitoire suivie de coma au décours duquel fut découverts : une hémiparésie gauche, une paralysie du moteur oculo-commun droit, une hémianopsie latérale homonyme droite, un signe de Babinski bilatéral. Secondairement apparut une mélancolie délirante suivie d'hallucinations olfactives, gustatives avec troubles du comportement. Cinq ans plus tard, alors que persistaient les phénomènes hallucinatoires, des crises comitiales réitérées furent observées. Apparition d'un syndrome bulbaire avec dysarthrie, dysphagie et dyspnée. Décès à 31 ans.

- SCHAPOSNIK et VAZOUEZ (1963) signalèrent des épidoses de confusion mentale chez un enfant de 15 ans présentant par ailleurs des crises comitiales.

- LOSADA et GARCIA (1964), sur 100 cas de Maladies Lupiques observées en 20 ans à partir de 1942, mentionnèrent 13 cas avec manifestations neuro-psychiques dont 2 états dépressifs.

- ROY (1964) dans sa thèse rapporta l'observation d'un malade de 32 ans de constitution introvertie avec troubles psycho-névrotiques dominés par une dysmorphophobie suivie de délire d'interprétation à thème érotomaniaque. Les manifestations psychiatriques précédèrent de 4 années le diagnostic de Lupus Erythémateux Disséminé.

- OTTAVIANI et MANDELLI (1965) notèrent chez une malade de 25 ans un état psychotique caractérisé par une alternance de dépression délirante et d'excitation psycho-motrice avec délire mégalomaniaque associé à des crises comitiales de type Bravais-Jacksonien.

- CHIMENES, KAHN et WEIL présentèrent en 1958 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris un cas de Lupus Erythémateux évoluant, chez une malade de 18 ans, depuis un an, et typique par ses manifestations cliniques et biologiques, sans insuffisance rénale et remarquable par l'apparition brutale d'un état maniaque aigu rapidement régressif sous prednisone et chlorpromazine après échec de la réserpine mal tolérée. Sept années plus tard, au décours d'un avortement spontané, apparut un état dépressif sévère avec tentative de suicide (SIGUIER 1965).

- O'CONNOR et MUSHER (1966), sur une série de 150 malades et parmi les 77 sujets qui présentèrent des troubles psychiatriques, observèrent :

. un "syndrome mental organique aigu" dans 52 cas (confusion mentale, hallucinations, troubles mnésiques, voire même délire d'allure paranoïde évoquant une schizophrénie);

. une schizophrénie dans 4 cas, qui avait précédé de plusieurs années le début clinique de la Maladie Lupique et dont les rapports avec celle-ci furent difficiles à préciser;

. des troubles névrotiques ou des anomalies de la personnalité dans 19 cas. Il s'agissait de réactions anxieuses ou dépressives, voire dans un cas des manifestations psycho-somatiques "attribuées sans preuve formelle à la corticothérapie."

*
* *

2 - CARACTERES CLINIQUES

Une notion doit, d'emblée, être soulignée au travers des observations relevées dans la littérature : le polymorphisme extrême des troubles psychiques au cours du Lupus Erythémateux Disséminé.

Une étude sémiologique se heurte par ailleurs à deux ordres de difficultés, comme l'a souligné ROGER (1958).

La première difficulté réside en la brièveté des descriptions cliniques par la majorité des auteurs, intéressés surtout par les mécanismes physiopathologiques des manifestations observées. Nous retiendrons cependant les remarquables études de HANRAHAN, MALAMUD et SAVER, CARES et WEINBERG, LIEF et SILVERMAN, surtout O'CONNOR, STERN et ROBBINS et ROY.

La deuxième difficulté est d'ordre nosologique et porte sur la description des états psychotiques aigus décrits sous le nom de "bouffées délirantes" par l'Ecole française et désignés par le terme de "schizophrénie aiguë" ou de "réaction à type schizophrénique" par les Ecoles de psychiatrie anglo-saxonnes.

Par ailleurs, l'expression "syndrome cérébral aigu" définie par l'American Psychiatric Association, synonyme pour O'CONNOR du "syndrome mental organique", paraît assimilable aux "psychoses confusionnelles aiguës" des auteurs de langue française.

A - TABLEAUX CLINIQUES

Aucune spécificité sémiologique ne peut être retenue. En effet toutes les manifestations psychotiques peuvent être observées, parfois même des symptômes névrotiques.

En se rapportant à la physionomie clinique des troubles et à leur évolution, on pourra distinguer :

- des manifestations mentales ou psychotiques aiguës dont les symptômes, tranchant avec l'état habituel du malade, laissent prévoir par leur juxtaposition ou leur organisation leur caractère transitoire.

- et des manifestations mentales chroniques psychotiques ou non, durables, stables, parfois progressives, accompagnées d'une modification plus ou moins importante de la personnalité.

a) Manifestations psychiatriques aiguës

Le tableau clinique le plus fréquemment rapporté est celui de psychose confusionnelle avec hébétude, égarement, désordre des actes, agitation (CLUXTON et KRAUSE, cas I), désorientation temporo-spatiale, troubles mnésiques avec fausses reconnaissances, perplexité anxieuse. Cet état confusionnel s'accompagne généralement de délire onirique avec hallucinations visuelles et auditives (LIEF et SILVERMAN, cas I - SHAPOSNIK et VAZOUEZ - O' CONNOR - STERN et ROBBINS - NIEVZOROVA, cas III). La fin de l'accès aigu est parfois brutale après une évolution de durée variable, de quelques jours à quelques semaines, pouvant faire place comme dans le cas de ROGER et Coll. à un état mélancolique délirant.

Parfois, selon la prédominance de l'élément confusionnel ou du délire onirique, on peut observer :

- un état stuporeux avec akinésie, obnubilation, mutisme avec troubles fonctionnels graves pouvant évoluer vers un coma terminal (HEBRA et KAPOSI - MALAMUD et SAVER, cas II).

- Parfois une akinésie dominante prenant l'allure d'un syndrome catatonique (O'CONNOR - GOLD et YAHR, cas IX - TSEITLIN).

- Un tableau hallucinatoire dominant avec hallucinations acousti-co-verbales (SCHEINBERG).

Si les troubles mnésiques sont fréquemment rencontrés (NIEVSOROVA et VINOGRADOVA, cas II et III), il n'a jamais été décrit de syndrome de KORSAKOV.

Il peut parfois s'agir d'un délire aigu, véritable syndrome confusionnel malin avec hyperthermie, perturbations biologiques sévères d'évolution mortelle (DALY, cas II - JESSAR, cas VIII - MUSUMECI, cas II et IV), parfois au cours d'un état de mal comitial (SARRAZIN, cas VII).

- Les états hypomaniaques (SARRAZIN, cas II - HANRAHAN, cas IV) ou maniaques (JESSAR - CHIMENES, KAHN et WEIL) restent rares.

- Plus fréquents seraient les états dépressifs (MALAMUD et SAVER, cas II - RUSSEL, CAS III - CARES et WEINBERG, cas II - MUSUMECI, cas III - BERRY et HODGES, 6 cas - STERN et ROBBINS - LOSADA et GARCIA); le tableau de mélancolie délirante demeure rare (DE MORSIER).

- Des psychoses périodiques maniaco-dépressives ont été décrites (HASERICK - CLARK et BAILEY - FESSEL et SOLOMON, cas I - OTTAVIANI - DE SEZE, DEBEYRE et KAHN).

- Les états confuso-oniriques ou crépusculaires sont également observés dans un contexte de comitialité et ne présentent pas de caractères particuliers.

b) Manifestations psychiatriques chroniques

La fréquence des états anxieux avec instabilité émotionnelle est remarquable (CLARK et BAILEY - ARMAS-CRUZ - O'CONNOR - HUAULT). Sur un tel terrain peut apparaître un état confusionnel, voire un tableau de schizophrénie (MALAMUD et SAVER, cas I).

Les manifestations obsessionnelles peuvent être rencontrées (CLARK et BAILEY - ROY) ainsi que des symptômes en rapport avec une personnalité hystérique (CLUXTON et KRAUSE, cas II- DUBOIS 1962 cas IV). O'CONNOR et MUSHER firent état d'un cas avec manifestation psycho-somatique.

Le tableau réalisé peut être celui d'une psychose schizophrénique surtout paranoïde (HANRAHAN, cas II - MALAMUD et SAVER - CLARK et BAILEY - CARES et WEINBERG - O'CONNOR - LIEF et SILVERMAN, cas II - FESSEL et SOLOMON, cas II - GOLD et YAHR, cas VII). Parfois hébéphrénie (HANRAHAN, cas I - ZETTERSTRÖM) associée éventuellement à des symptômes catatoniques (MALAMUD et SAVER, cas III - O'CONNOR).

Les troubles du comportement ont été signalés (TUMULTY et HARVEY, cas VI) particulièrement comme manifestations initiales des tableaux précédents.

Les délires chroniques systématisés sont exceptionnels (CLUXTON et KRAUSE, cas III).

Au cours de l'évolution peuvent apparaître :

. chez l'enfant, notamment lors de comitialité, un retard intellectuel (GOLD et YAHR, cas III, IV, V);

. chez l'adulte, une détérioration mentale progressive avec lenteur d'idéation, troubles mnésiques (DALY, cas I; RUSSEL et coll. cas I - JESSAR - DE SEZE), pouvant aboutir à un état démentiel terminal (JERI, cas II - LIEF et SILVERMAN, cas III).

B - Classification étio-pathogénique

1 - CLARK et BAILEY ont proposé la classification suivante en quatre groupes des manifestations psychiatriques observées au cours de la Maladie Lupique.

a) Syndrome mental organique lié directement au Lupus Erythémateux et se présentant sous deux aspects : soit le type pur, soit le type composé.
b) Les états psychotiques induits par les corticoïdes.
c) Schizophrénie et états psychotiques non classés.
d) Etats dépressifs.

Par syndrome mental organique de type pur, ces auteurs entendent les états confusionnels, les troubles mnésiques et les anomalies du comportement.

Le syndrome mental organique de type composé associe en plus des manifestations précédentes, des phénomènes hallucinatoires et des "illusions bizarres".

Une telle classification constitue le premier essai de synthèse clinique des manifestations psychiatriques du Lupus Erythémateux Disséminé.

Cependant le caractère arbitraire des limites des deux sous-groupes individualisés à l'intérieur du "syndrome mental organique", l'imprécision du contenu du troisième groupe nous paraissent devoir être soulignés.

2 - La classification de J.F. O'CONNOR et MUSHER est proche de la précédente. Ces auteurs distinguent :

1) Des réactions névrotiques aiguës anxieuses et des états dépressifs réactionnels de courte durée.
2) Des épisodes psychotiques dépressifs chroniques sans évidence de "syndrome mental organique".

3) Des "réactions schizophréniques" sans évidence de "syndrome mental organique".
4) Le syndrome mental organique comprenant
- les épisodes délirants aigus ou comateux
- les troubles évoquant un syndrome catatonique ou un délire paranoïde mais en rapport avec des lésions organiques.

3 - MALAMUD et SAVER avaient proposé en 1954 une classification anatomo-clinique générale des manifestations neuro-psychiques (Deuxième partie).

4 - ROY, en 1964, à partir de ces travaux initiaux, proposa la classification suivante des troubles psychiques au cours de la Maladie Lupique :

a) Syndromes cérébraux organiques spécifiques de 2 types, reposant sur des lésions vasculaires cérébrales spécifiques :
- en totalité pour le type pur
- en partie seulement pour le type mélangé.
b) Encéphalopathies toxiques non spécifiques
c) Désordres fonctionnels.

Cet auteur "à propos de ces psychoses fonctionnelles formulait deux hypothèses :
-"elles pourraient apparaître sur un terrain schizoïde antérieur discret, dont elle traduiraient l'exacerbation sous l'effet du "stress" lupique;
- ou bien elles constitueraient le trait saillant d'un syndrome cérébral de type mélangé dont le côté organique serait passé inaperçu."

5 - A partir de la classification précédente, les troubles psychiatriques observés au cours du Lupus Erythémateux Disséminé peuvent être envisagés de la façon suivante :

a) Manifestations mentales aiguës ou chroniques spécifiques, en rapport avec l'évolutivité lupique, liées à des lésions cérébrales récentes ou anciennes, vasculaires et parenchymateuses.

b) Manifestations mentales aiguës ou chroniques secondaires
- soit à des atteintes lupiques pluri-viscérales responsables
soit d'insuffisance rénale avec ou sans hypertension artérielle
soit de troubles végétatifs : hyperthermie (REGIS)
- soit d'origine thérapeutique

très rarement corticothérapie

Antimalariques de synthèse.

c) Des manifestations "fonctionnelles"

- indépendantes de toutes lésions organiques actuellement décelables et de perturbations biologiques connues

- en rapport éventuellement avec des anomalies antérieures de la personnalité.

C - Mode d'apparition des troubles psychiques au cours du Lupus Erythémateux Disséminé.

Les manifestations psychiatriques sont retrouvées à toutes les périodes de la maladie.

1 - Ils peuvent précéder l'extériorisation clinique et biologique de l'affection de plusieurs mois, voire de plusieurs années.

- CLUXTON et KRAUSE signalèrent chez une femme de 38 ans l'apparition d'une labilité émotionnelle 4 années avant l'éruption lupique.

- HASERICK (1955) releva 11 cas avec manifestations neuro-psychiatriques initiales sur une série de 126 malades.

- HANRAHAN remarqua l'antériorité de troubles psychiques, un délire de persécution et d'interprétation 4 ans avant (cas I) et une schizophrénie paranoïde (cas II) 10 ans avant d'autres manifestations évocatrices du diagnostic.

- MALAMUD et SAVER mentionnèrent une schizophrénie de type paranoïde 2 ans avant les manifestations cutanées classiques (cas I).

- HASERICK constata, nous l'avons vu, sur 20 épisodes psychotiques observés dans une série de 126 malades, 11 fois la précession des manifestations psychiatriques.

- FESSEL et SOLOMON ont rapporté deux observations remarquables à cet égard :

. dans le cas I est soulignée l'antériorité de troubles dépressifs récidivant dont le premier épisode précéda de 33 ans l'éruption en vespertilio et l'hyperthermie.

. dans le cas II, un tableau de schizophrénie précéda de 3 années le diagnostic de Maladie Lupique.

- ROY souligna l'existence de troubles névrotiques graves antérieurs de 4 années à la polyarthrite lupique.

- O'CONNOR et MUSHER firent état de 4 cas de schizophrénie apparue plusieurs années avant le Lupus Erythémateux et qu'ils considèrent comme indépendants de la Maladie Lupique.

Dans tous ces cas les relations entre ces deux types d'affections, loin d'être évidentes, doivent être définies avec prudence.

2 - Plus fréquemment, les troubles psychiatriques surviennent à la période active de la maladie

a) Ils peuvent constituer la forme psychique d'emblée. Tel est le cas rapporté par ROGER, RANCE et POINSO où un épisode confusionnel suivi d'hémiparésie gauche apparut 15 jours avant une éruption faciale typique.

b) Parfois ils s'intègrent immédiatement à d'autres troubles cliniques évocateurs comme le soulignèrent les observations de :

- TUMULTY et HARVEY : cas VI où les troubles du comportement accompagnent une éruption lupique et une insuffisance cardiaque progressive.

- ARRANZ et QUINTANA : tableau de confusion mentale avec agitation, hallucinations contemporaines d'une polyarthrite fébrile.

- STERN et ROBBINS : la majorité des troubles psychotiques apparurent lors de la première manifestation de Lupus Erythémateux ou immédiatement après.

c) Dans la majorité des cas, les manifestations psychiques sont rencontrées au cours ou à la suite d'une poussée évolutive d'un Lupus Erythémateux connu depuis une durée variable, parfois même depuis des années. Ainsi en témoignent les observations d'un certain nombre d'auteurs, notamment :

- SCHEINBERG

- LIEF et SILVERMAN : les premières manifestations mentales survinrent successivement 2 années (cas I), 4 années (cas II), 8 années (cas III) après le début de la maladie.

- O'CONNOR signala un intervalle de plus de 9 ans dans deux cas. Cet auteur, à partir des 26 cas étudiés en 1959 au Presbyterian Hospital, évalua l'intervalle moyen d'apparition des troubles psychiatriques à seize mois et demi après le diagnostic de Lupus Erythémateux Systémique.

d) Les manifestations mentales enfin, peuvent être constatées à la phase terminale de l'affection où d'autres facteurs peuvent intervenir, notamment l'insuffisance rénale chronique, éventuellement hypertensive et l'hyperthermie.

Elles peuvent alors être soit l'accentuation de troubles psychiques antérieurement notés (DALY, cas II - RICHARD, cas VI), soit une première manifestation à la période ultime (RICHARD, cas XXV).

D - Association à des manifestations neurologiques

Les troubles psychiatriques peuvent coexister avec des manifestations neurologiques. Ainsi CLARK et BAILEY retrouvèrent-ils cette association dans 13 cas sur 100, RICHARD dans 7 cas sur 12, LOSADA et GARCIA dans 2 cas sur 13 observations.

Parmi ces manifestations neurologiques, il faut citer :

- Les crises comitiales.

Celles-ci peuvent précéder les troubles psychiques de plusieurs années (HANRAHAN, cas III, précession de 12 ans - STERN et ROBBINS, cas III, antériorité de 2 ans), ou être rapidement suivis de troubles psychiatriques (RUSSEL et Coll., cas III - MALAMUD et SAVER, cas II - ZETTERSTRÖM et BERGLUND cas VIII).

Les crises convulsives peuvent être contemporaines des manifestations mentales (TUMULTY et HARVEY, 3 cas - HARVEY, SHULMAN et TUMULTY, 4 cas - SHAPOSNIK et VAZOUEZ, 1 cas - OTTAVIANI et MANDELLI, 1 cas).

Plus rarement les troubles psychiques précèdent les crises d'épilepsie de quelques jours (SARRAZIN, cas VII) à plusieurs années (CARES et WEINBERG, cas II, 2 ans - FESSEL et SOLOMON, cas II, 3 ans).

- Hémiplégie

Elle peut précéder les troubles psychiques comme dans l'observation de DE MORSIER, dans l'observation de LIEF et SILVERMAN où l'hémiplégie droite s'accompagnait d'aphasie; un tableau de détérioration intellectuelle apparut au décours d'un syndrome pyramidal droit avec paralysie faciale droite dans le cas I de DALY.

Hémiplégie et manifestations psychiatriques peuvent être contemporaines (BAUM - RICHARD, cas XXV).

Les troubles psychiques peuvent être antérieurs au déficit moteur (HANRAHAN, cas I).

- un syndrome pyramidal, unilatéral (MIKKELSEN)
- ils peuvent s'intégrer enfin dans un tableau neurologique complexe (cas XI de BONARD, JORNOD et MULLER et surtout l'observation de SCHEINBERG).
- Enfin les associations avec les troubles oculaires, les syndromes méningés, les céphalgies ont été également décrites par de nombreux auteurs.

- O'CONNOR (1959-1966) estime que l'existence d'une certaine opposition entre les manifestations psychiatriques et les manifestations viscérales n'est pas évidente. Alors que BRODY (1956) va même jusqu'à penser que la constitution d'une psychose caractérisée peut avoir un effet thérapeutique et prévenir une issue fatale, O'CONNOR, J. LAPRESLE constatent que l'amélioration des états psychotiques s'observe généralement lors de rémissions de la Maladie Lupique.

*
* *

III - LES FACTEURS PREDISPOSANTS OU DETERMINANTS

Les modalités d'apparition des troubles psychiques dans le cadre de la Maladie Lupique ont conduit à discuter le rôle de certains facteurs prédisposants, voire déterminants.

1 - ANOMALIES ANTERIEURES DE LA PERSONNALITE

Le rôle favorisant d'anomalies de la personnalité antérieure dans le déclenchement et les caractéristiques des manifestations psychiatriques a été envisagé. En effet, un certain nombre d'observations font état d'anomalies intéressant "le système dynamique de l'organisation permanente du moi" (H. EY).

Après MAC CLARY et Coll. (1954) qui insistèrent dans une étude de 14 malades sur le rôle de la personnalité des sujets dans le conditionnement du tableau clinique, BRODY, étudiant 8 malades avec troubles psychiques, retrouva dans tous les cas un long passé de labilité émotionnelle. Il associa les états psychotiques qui seraient induits par la corticothérapie chez les lupiques aux troubles de la personnalité qui pré-existaient.

Ces observations coïncidaient avec les constatations antérieures de PINCUS et HOAGLAND, de JOSEPH, chez des sujets présentant des anomalies de la personnalité et traités par les corticoïdes.

- HANRAHAN mentionna (cas III) chez une malade de 23 ans un certain puérilisme sur lequel apparut un état hypomaniaque suivi d'un état schizophrénique avec hallucinations et syndrome d'influence. Pour cet auteur les manifestations psychiatriques observées au cours du Lupus Erythémateux Disséminé, états psychotiques inclus, sont probablement plus spécifiques de la personnalité du malade que de l'affection organique elle-même.

- CARES et WEINBERG suggèrent la prédisposition particulière des sujets possédant une personnalité schizoïde à présenter des troubles psychiatriques au cours de la Maladie Lupique dont les lésions cérébrales aggraveraient le déséquilibre initial.

- LIEF et SILVERMAN dans l'observation de cette malade de 26 ans (cas II) ayant développé un état délirant avec idées de persécution et de grandeur, notèrent que celle-ci, "après la mort de son père pendant la guerre, rêvait de le remplacer comme chef de famille et à ce sujet était entrée en conflits permanents avex sa mère". Ultérieurement des traits de caractère schizoïde s'accentuèrent avec refus de la réalité et du contact avec autrui.

- MICHAUX, GALLOT, KOUPERNIK et KOCHNEVIS, chez une malade de 32 ans (étudiée ultérieurement dans la thèse de ROY) manifestant un certain degré de narcissisme, une dysmorphophobie et érotomanie, "réalisait un contexte psycho-névrotique dont la forme pourrait s'expliquer par la constitution introvertie de la malade, ses concepts de pureté excessive, son idéalisme, son romantisme d'adolescente prolongée dans sa vie d'adulte. La carence affective et amoureuse qui a continué malgré une expérience sentimentale incomplète et désespérante sont autant de facteurs qu'on pourrait incriminer dans la psychogénèse de ses troubles actuels. Si on admet, ajoutent ces auteurs, la théorie selon laquelle les troubles psychiques des diverses affections organiques ont la couleur que leur donnent l'expérience passée, les problèmes particuliers, les facteurs socio-affectifs de chaque malade, l'observation de cette malade cadre avec cette conception dynamique."

- STERN et ROBBINS (cas II) insistèrent chez une malade de 22 ans, délirante, traitée par les corticoïdes, sur un long passé de labilité émotionnelle et d'immaturité affective. Pour ces auteurs, "s'il n'apparaît pas exister une personnalité propre à la Maladie Lupique, les états psychotiques ont en commun de nombreuses caractéristiques cliniques et partagent certaines anomalies de la personnalité."

- En fait, ces notions ne semblent pas être vérifiées par tous les auteurs. Notamment par O'CONNOR qui, à partir d'une première série de malades étudiés en 1959 et complétée en 1966, fit avec MUSHER les constatations suivantes : chez 19 sujets présentant des anomalies de la personnalité, des troubles névrotiques ou psychotiques, onze d'entre eux virent leur état mental non modifié par l'apparition d'un Lupus Erythémateux. Et si les 8 malades restants dont 5 avec anomalies de la personnalité, un schizophrène, un état névrotique, un éthylique chronique présentèrent au cours de l'évolution du Lupus Erythémateux un "syndrome mental aigu", il ne sembla pas à ces auteurs que l'état psychique antérieure eût une influence majeure dans le conditionnement clinique et le pronostic de la Maladie Lupique.

2 - INCIDENCE DE LA CORTICOTHERAPIE

A - Les troubles psychiques liés à la thérapeutique corticoïde sont bien connus,

A la suite des travaux de SOFFER et Coll., WOODBURY (1950), HOCH, ASTOR (1951), HOLLENDER, GLASER (1952), GOOLKER et Coll. (1953), QUARTON (1955), PRESTHUS et Coll. (1957) et plus récemment par LENOCH (1964).

Lors de traitement au long cours et à doses élevées, il est d'expérience courante d'observer des signes discrets d'hypercorticisme reproduisant sur un mode mineur un syndrome de Cushing expérimental. Parallèlement à ce tableau endocrinien apparaissent des modifications psychologiques dans la majorité des cas réalisant un état d'euphorie, voire même un état d'hypomanie avec logorrhée, hyperthermie et troubles du sommeil.

Mais avec une fréquence variable selon les auteurs (dans un à dix pour cent des cas) et notamment chez des sujets aux antécédents psychiatriques, un traitement prolongé, des posologies élevées, parfois même une thérapeutique ne dépassant pas quelques semaines voire quelques jours, ou encore l'interruption de la corticothérapie sont responsables d'accidents psychiques plus graves. Ainsi peuvent être réalisés des épisodes confusionnels ou confuso-oniriques polymorphes et qui, évoluant par poussées, peuvent prendre l'aspect, à certains égards, des psychoses puerpérales. Ailleurs le tableau clinique peut être proche d'un état maniaque ou d'un état mélancolique, voire même d'une bouffée délirante pouvant revêtir l'aspect d'une schizophrénie.

Le pronostic est généralement favorable en quelques jours ou semaines après l'interruption de la drogue (HENCH), amélioré encore par la thérapeutique neuroleptique.

B -"Le problème des troubles psychiques qui peuvent être induits par la corticothérapie est important à considérer en raison de ses conséquences pratiques" (J. LAPRESLE).

Le problème majeur est la difficulté de différencier la nature thérapeutique ou proprement lupique devant l'identité du tableau clinique dans les deux cas (STERN et ROBBINS).

1) Les faits

a) De nombreuses observations font discuter le rôle de la corticothérapie dans la genèse des troubles psychiques.

- HARVEY, SHULMAN et TUMULTY, sur 40 malades présentant des manifestations, constatèrent dans 5 cas des troubles psychiques associés ou non à des crises comitiales en rapport avec une "réaction d'intolérance" à l'ACTH.

- HANRAHAN fit état (cas III) chez une malade aux antécédents comitiaux de l'accentuation des troubles de l'humeur, puis de l'installation d'un état hypomaniaque sous traitement cortisonique (125 à 175 mg par jour). Cet auteur considéra l'état mental observé comme probablement induit par cette thérapeutique.

- MALAMUD et SAVER observèrent (cas II) chez une jeune fille de 17 ans fébrile présentant une éruption faciale en loup l'apparition à la neuvième semaine d'un traitement cortisonique d'un état dépressif qui nécessita l'arrêt de la corticothérapie mais qui évolua néanmoins vers un état confusionnel avec agressivité.

- CLARK et BAILEY rapportèrent un cas (sur 17 malades avec troubles psychiques) chez lequel apparut un état confusionnel avec anxiété importante dès le premier jour du traitement par la cortisone. Cette thérapeutique fut poursuivie; ce malade présenta secondairement une hémiplégie gauche, une aggravation de la désorientation, puis des crises comitiales focales secondairement généralisées et mourut dans un tableau de rigidité de décébration.

- DUPERRAT (1958) dans sa monographie sur le Lupus Erythémateux Disséminé rapporta l'observation privilégiée de FRIEDMANN et PATHE : l'injection de 60 mg d'ACTH - gel-retard ARMOUR provoqua un syndrome de démence précoce qui disparut alors que le malade continuait de recevoir des doses égales d'ACTH ordinaire. Or l'ACTH retard très purifiée est trois fois plus active que l'ACTH ordinaire.

- O'CONNOR dans sa première série de 26 malades (1959) nota :

- 5 cas de troubles psycho-névrotiques de courte durée où le rôle de la corticothérapie a pu être invoqué
- et que chez les 21 autres malades, avec manifestations psychotiques, 3 seulement ne recevaient pas de corticoïdes.

- STERN et ROBBINS dans leur série de 26 cas firent état de deux observations où, pensèrent-ils, "les corticoïdes jouèrent un rôle important".

. Dans le premier cas, chez une femme de 50 ans, fut porté le diagnostic de Maladie Lupique devant une myocardite, une hypertension, des antécédents d'anémie et après la découverte de cellules L.E. Au 3ème jour d'un traitement par ACTH (25 mg intra-musculaire par jour) apparut un état psychotique aigu avec agitation psycho-motrice, hallucinations visuo-auditives, délire d'influence et troubles mnésiques. Ces manifestations disparurent plusieurs semaines après l'interruption de la corticothérapie. Un deuxième épisode identique réapparut dans les mêmes circonstances et régressa de façon comparable.

Ce cas illustre, estimèrent STERN et ROBBINS, la rapidité avec laquelle des épisodes psychotiques peuvent se développer après administration de corticoïdes. Leur installation, leur régression sont si étroitement parallèles à l'institution et à l'arrêt de la thérapeutique que le rôle déterminant de la drogue semble évident.

. Le deuxième cas concerne une malade de 22 ans qui fut, en fin de grossesse et devant l'accentuation de l'évolutivité du Lupus Erythémateux Disséminé, traitée par 200 mg de cortisone par jour. Cinq jours après l'accouchement, elle présenta une bouffée délirante aiguë, avec hallucinations. La responsabilité de la corticothérapie invoquée fit interrompre ce traitement. La malade redevenue fébrile, la cortisone fut de nouveau utilisée mais à des taux faibles; l'état clinique s'améliora alors rapidement.

- SOFFER (1961) estimait que la fréquence des troubles psychiques avait doublé dans certaines séries traitées par cortisoniques, passant de 30 à 60 pour cent.

En fait, de telles constatations qui permettraient d'établir une corrélation significative entre la thérapeutique corticoïde et les manifestations psychiatriques sont discutées par la majorité des auteurs.

2) Discussion

a) L'apparition de troubles psychiques au cours d'un Lupus Erythémateux traité par les corticoïdes ne permet pas, en fait, dans le plus grand nombre des cas, d'envisager une origine thérapeutique.

. Dans les deux observations de CARES et WEINBERG, la cortisone ne modifia pas l'évolution des manifestations psychiatriques.

. D'ailleurs chez des schizophrènes traités par d'importantes doses de corticoïdes, POLATIN et Coll. n'observent pas d'aggravation de l'état psychotique.

b) Les états psychotiques authentiques induits par les corticoïdes sont rares par référence au nombre important de cas liés directement à la Maladie Lupique (DUBOIS, 1966). "L'hormonothérapie, ajoute cet auteur, est certes fréquemment responsable d'euphorie ou d'anxiété, d'insomnie, d'hyperactivité, mais non d'une véritable psychose. L'erreur thérapeutique habituelle est d'attribuer ces troubles psychiques ainsi que les manifestations neurologiques sévères à la médication et d'interrompre la corticothérapie."

1) Nous avons insisté précédemment sur la fréquence d'apparition des troubles psychiatriques antérieurement à un tableau clinique classique de la Maladie Lupique.

2) Les différentes publications récentes soulignent par ailleurs la rareté des états psychotiques induits par les corticoïdes :

- O'CONNOR confirma avec MUSHER en 1966, ses propres conclusions de 1959. Parmi les 52 sujets qui présentèrent un "syndrome mental organique", 24 ne furent pas traités par les corticoïdes ou étaient déjà psychotiques lors de l'institution de cette thérapeutique.

Chez les 28 malades restants, les troubles psychotiques apparurent

- dans 7 cas à distance (moins de deux semaines) après le début ou l'accentuation du traitement
- dans 12 cas, alors que les corticoïdes - à faible dose - étaient utilisés depuis plus de deux semaines, "ce qui rend contestable toute relation entre les troubles cliniques et la drogue."
- dans 9 cas, au cours de Maladie Lupique très évolutive, et sous corticothérapie massive.

La constatation de troubles psychiques au cours de la thérapeutique corticoïde ne permet pas d'attribuer ceux-là à celle-ci et n'implique pas leur réapparition lors de la reprise du traitement. Ainsi chez les 12 malades précédents, 9 ne récidivèrent pas dans des conditions thérapeutiques ultérieures identiques.

- STERN et ROBBINS constatèrent également la rareté des états psychotiques liés directement au traitement (3 cas sur leurs 26 observations).

- GLASER en 1955 avait abouti à des conclusions identiques.

- De même STEARN (cité par O'CONNOR); sur une série de 25 malades lupiques et psychotiques n'incriminèrent la thérapeutique cortisonique que dans 3 cas.

- DUBOIS, Mc EWEN et RAGAN, dans un colloque réuni à la suite de la première publication de J.F. O'CONNOR en 1959, se rangèrent aux conclusions de cet auteur. Ainsi Mc EWEN confirma-t-il le rôle mineur des corticoïdes dans l'apparition des manifestations psychiatriques par référence à l'absence de variations significatives des statistiques depuis l'avènement de cette thérapeutique.

c) Les troubles témoignent d'une Maladie Lupique hautement évolutive et de l'importance des lésions cérébrales. Une telle signification des manifestations psychiques est admise par la majorité des auteurs :

. Ainsi STERN et ROBBINS soulignèrent que "les manifestations psychotiques résultent dans la majorité des cas d'une sévérité particulière du Lupus Erythémateux".

. De même O'CONNOR et MUSHER concluèrent de façon identique. Pour ces auteurs, l'évolutivité et l'ancienneté du Lupus Erythémateux constituent les deux facteurs les plus importants dans la genèse des troubles psychiques, les corticoïdes ne devant pas être considérés comme "un facteur majeur" et leur prescription, non tempérée par l'état mental du malade, doit être effectuée en fonction seule de l'évolutivité générale de la Maladie Lupique.

. DUBOIS, dans sa monographie, soutient un point de vue identique.

d) Un argument supplémentaire s'inscrit à l'actif de la corticothérapie : sa remarquable efficacité à l'égard des manifestations psychiatriques lupiques.

. Ainsi en témoignent les observations de ROGER et Coll., de ARRANZ et QUINTANA, de LIEF et SILVERMAN (cas I et II), de GOLD et YAHR (cas IX).

. l'apparition de troubles psychiques non seulement ne doit pas conduire à une réduction ou à un arrêt de la corticothérapie (O'CONNOR), mais encore autorise l'augmentation des posologies (Mc EWEN).

- Une telle attitude chez six malades permirent à O'CONNOR et MUSHER d'observer, à côté de 3 cas sans modifications appréciables, trois améliorations indiscutables.

- A cet égard les trois observations de DUBOIS (1962-1966) s'avèrent décisives. Dans les trois cas en effet la thérapeutique corticoïde à très fortes doses permit seule de juguler des poussées aiguës sévères de l'affection associée à une atteinte neurologique centrale.
  Dans le cas I, malgré une comitialité antérieure, des doses de 2100 mg de cortisone quotidienne pendant 15 jours furent nécessaires, qui n'entraînèrent aucune complication neuro-psychique.

  Dans les cas II et III, un état confusionnel aigu sévère avec hyperthermie résistant aux doses habituelles de cortisoniques ne céda qu'après 2300 mg de cortisone pendant cinq jours dans le cas II, et 1700 mg de cortisone durant plusieurs jours dans le cas III. Cette attitude thérapeutique permit des rémissions inattendues, dont une (cas I) atteignit huit années.

- Il faut en rapprocher les deux observations de MINTZ et FRAGA. Dans le cas II, un coma fébrile, précédé d'une torpeur progressivement installée, traité par 1200 mg d'hydrocortisone par voie veineuse, disparut totalement en 24 heures. Dans le cas V, un délire aigu suivi de coma chez un malade insuffisant rénal, hypertendu, hémiplégique ancien, fut d'évolution complètement régressive en 24 heures sous 100 mg de Prednisone.

- Ainsi la rareté des accidents psychotiques dûs à la corticothérapie, l'efficacité de celle-ci et principalement de la Métacortandracine, constituent les deux données fondamentales mettant un terme à ce débat.

. DUBOIS, cependant, insiste sur le cas particulier, posant un délicat problème diagnostique, de troubles psychiques (soit modification de

la personnalité, soit épisode psychotique franc) apparaissant au cours d'un Lupus Erythémateux traité par corticoïde et apparemment en rémission. Cet auteur préconise la diminution graduelle ou assez rapide du traitement, "afin d'aider à clarifier le tableau clinique sous une surveillance attentive."

Cette attitude rejoindrait la notion défendue par DUPERRAT en 1958 de l'existence au cours de la corticothérapie "d'un seuil au-delà duquel apparaîtraient des perturbations psychiques." L'observation de SCHEINBERG plaiderait en faveur de cette hypothèse, admise par GLASER (1963).

3 - TROUBLES PSYCHIQUES INDUITS PAR LES ANTIMALARIQUES DE SYNTHESE

Les Antipaludéens de synthèse peuvent être responsables, à côté d'accidents convulsifs, de troubles psychiatriques.

Ces manifestations qui surviennent lors d'utilisation de posologie élevée sont habituellement associés; les symptômes psychiatriques peuvent cependant être prédominants (DUBOIS, 1956).

- Ainsi, cet auteur, parmi 61 malades traités par Atébrine, observa un état psychotique avec hallucinations après la prise quotidienne de 900 mg pendant 42 jours.

Ce fait rejoint les observations antérieures de FINDLAY (1947) qui nota fréquemment des "psychoses toxiques" sous traitement par Atébrine à doses élevées (3,8 à 4,8 gr par semaine).

- Par ailleurs, un des malades de DUBOIS, sans comitialité antécédente, sur une série de 42 malades traités par Chloroquine, présenta une crise convulsive généralisée sans récidive, après avoir reçu 750 mg de Nivaquine pendant deux semaines. Cet accident fut précédé d'anxiété et de troubles de l'attention apparus rapidement après le début du traitement. Il s'agissait d'un premier incident, bien que le sujet eût été antérieurement traité par d'autres aminoquinoléines et par cette même drogue suivant une posologie qui ne dépassa jamais 200 mg par jour.

- "Des modifications de la personnalité" furent également notées chez deux malades traités par Atébrine, deux malades par l'Amodiaquine, un seul par la Chloroquine.

En outre, DUBOIS mentionne des états dépressifs, des impressions d'irréalité "apparemment liés aux antimalariques de synthèse".

L'origine toxique de ces drogues est indiscutable. En effet, une nouvelle utilisation de ces drogues entraîne habituellement en quelques jours ou semaines la réapparition des troubles psychiques. Aussi SAILER et Coll. ont-ils préconisé l'utilisation de chlorure d'ammonium à fortes doses pouvant doubler l'élimination urinaire de l'Atébrine et de la Chloroquine (en l'absence d'insuffisance rénale). De même ZUAILER (1962) signala aussi l'intérêt du B.A.L. (British Anti-Lewisite).

4 - IMPORTANCE D'AUTRES FACTEURS

Bien que pour O'CONNOR et MUSHER une relation démontrée semble, dans leur série de 150 malades, ne pas exister entre le développement d'un état psychotique, l'hyperthermie et la défaillance fonctionnelle d'autres organes, ces facteurs jouent un rôle indiscutable pour les autres auteurs. Il faut citer :

1) Avant tout l'insuffisance rénale chronique, responsable de perturbations hydro-électrolytiques et acido-basiques sévères, associées ou non à une hypertension artérielle. Ainsi l'attestent les observations des auteurs suivants : HEBRA et KAPOSI - RUSSEL et Coll., cas VII et VIII - JESSAR, cas VII - HARVEY, SHULMAN et TUMULTY, 2 cas - CARES et WEINBERG, cas II - RUPE et NICKEL, 5 cas - HUAULT - ROYER, 1 cas - BENTON et TYNES, cas I - DUBOIS, 1966.

2) L'hyperthermie, avec son cortège d'autres perturbations végétatives (LEDER - DUBOIS, 1962, cas II et III).

3) Une insuffisance hépatique grave (HARVEY, 1 cas).

4) Une infection intercurrente (HARVEY, SHULMAN et TUMULTY, 3 cas); tuberculose pulmonaire (CARES et WEINBERG, cas I).

*
* *

IV - CRITERES DE SPECIFICITE DES MANIFESTATIONS PSYCHIQUES DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE.

Le rôle favorisant d'anomalies de la personnalité antérieures à la Maladie Lupique, l'incidence de certaines thérapeutiques, la conjonction d'une insuffisance rénale chronique et des troubles végétatifs graves, notamment l'hyperthermie, rendent difficile l'interprétation de la spécificité des troubles psychiatriques observés au cours de l'évolution d'un Lupus Erythémateux systémique.

1 - LES CRITERES DE SPECIFICITE

- ROY, dans sa thèse, insista sur trois conditions a priori, nécessaires pour la définition d'une authentique spécificité :

1)"L'absence de tout terrain psychotique antérieur". Pour cet auteur, "il convient donc d'éliminer délibérément toute observation signalant dans le passé pathologique du sujet une psychose quelconque."

2) "L'absence de toute thérapeutique corticoïde".

3) "L'absence d'insuffisance rénale".

- Nous nous rangeons à cette triple exigence, en formulant les trois remarques suivantes :

1) Un contexte névrotique antécédent dont nous avons précédemment mentionné la fréquence ne nous semble pas incompatible avec l'apparition de troubles psychiques ultérieurs et spécifiques de la Maladie Lupique. D'ailleurs l'observation de ROY met en évidence une constitution introvertie qui n'atténue en rien la spécificité lupique des troubles psychiatriques signalés.

2) La rareté des troubles psychiques induits par la corticothérapie doit être encore soulignée.

3) La néphropathie lupique, les troubles végétatifs majorent dans tous les cas où ils existent la gravité du tableau psychiatrique et atténuent sa spécificité.

- Les observations qui nous paraissent conformes à ces exigences ont été rapportées par les auteurs suivants :

- CLUXTON et KRAUSE, cas II
- DALY, cas I
- HANRAHAN, cas I
- CHIMENES, KAHN et WEIL
- ARRANZ et QUINTANA
- ROGER et Coll.
- LIEF et SILVERMAN, cas III
- STERN et ROBBINS, cas IV et V
- ROY
- OTTAVIANI et MANDELLI.

2 - LES LESIONS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Dans la genèse de ces troubles psychiques, les lésions encéphaliques organiques dues au Lupus Erythémateux et qui seront étudiées plus loin, sont le plus souvent en cause.

Les lésions cérébrales macroscopiques et microscopiques furent retrouvées par de nombreux auteurs dans leurs observations :

- CLUXTON et KRAUSE, cas I
- DALY, cas I
- HANRAHAN, cas I (hémorragie sous-arachnoïdienne non accompagnée de lésions cérébrales).
- MALAMUD et SAVER, cas I, II, III, où les lésions cérébrales furent particulièrement importantes.
- ZETTERSTRÖM et BERGLUND, cas VIII
- SCHEINBERG
- CARES et WEINBERG, cas I, II.
- LIEF et SILVERMAN, cas III
- STERN et ROBBINS, dans 4 cas
- DE MORSIER
- ROYER signala dans un cas une hémorragie intraventriculaire.

-O'CONNOR et MUSHER, dans l'étude anatomique qu'ils furent dans 41 cas sur 75 malades dont la mort fut directement liée au Lupus Erythémateux,

retrouvèrent des lésions du système nerveux central typiques de la Maladie Lupique dans 11 cas alors que 19 malades avaient présenté des symptômes neuro-psychiatriques. Parmi les 22 sujets restants sans signes cliniques d'atteinte neurologique, les altérations du système nerveux central furent cependant notées chez 10 d'entre eux.

- Si les lésions du système nerveux central s'associèrent dans la majorité des cas à d'autres lésions viscérales caractéristiques du Lupus Erythémateux Disséminé, notamment rénales, parfois furent observées d'autres altérations cérébrales fortuites, ainsi un méningiome du lobe pariétal gauche (TUMULTY et HARVEY, cas VIII), des lésions d'athérosclérose dans le polygone de WILLIS (LIEF et SILVERMAN).

Deux notions doivent être soulignées :

1) Le polymorphisme des lésions répondant à une règle très générale chaque fois que l'on aborde l'étude des incidences psychiatriques d'une maladie organique.

2) Leur inconstance : ainsi leur absence fut remarquable dans le cas I de HANRAHAN qui réalisait un tableau de schizophrénie paranoïde.

Des perturbations "fonctionnelles" doivent dans ces cas être invoquées (MALAMUD et SAVER - HARADA - J. LAPRESLE - GLASER).

*
* *

V - T R A I T E M E N T

I - LA THERAPEUTIQUE DES TROUBLES PSYCHIQUES EST INDISSOCIABLE DU TRAITEMENT DE LA POUSSEE AIGUË DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE

à laquelle ils correspondent dans la majorité des observations.

A - TRAITEMENT CORTICOÏDE

- Depuis l'avènement de la corticothérapie, le pronostic de la Maladie Lupique a été remarquablement amélioré (DUBOIS, 1964).

. Selon une statistique de HASERICK (1953), avant l'utilisation de la Prednisone, l'amélioration était déjà significative. En effet, la durée moyenne d'évolution passa de 23 mois avant les corticoïdes à 52 mois après l'emploi d'ACTH et de cortisone.

. KELLUM et HASERICK, sur une série de 299 cas, constatèrent récemment un pourcentage de survie de 50 % après 5 ans d'évolution.

. DUBOIS et TUFFANELLI (1964-1966), sur 520 observations suivies pendant 13 années, relevèrent 50 % de survie après 6 ans. Par référence avec les cas non traités, le pronostic est nettement amélioré. En l'absence de traitement, la moyenne de survie est de 38,5 mois (Médiane 24 mois). Dans la série traitée, la survie s'élève à 102,9 mois (médiane 71 mois).

- Les chances de survie prolongée sont d'autant plus grandes que le traitement a été plus précoce et plus intense (GRUPPER et MARCEL, 1965). Après l'emploi initial de l'ACTH actuellement non utilisée (DUBOIS 1966), toute la gamme des corticoïdes a pu être préconisée depuis la cortisone, l'hydrocortisone jusqu'à la bétaméthasone et la paraméthasone. La Prednisone mieux tolérée, aux inconvénients secondaires moindres, notamment hydro-électrolytiques, semble actuellement rallier la majorité des suffrages.

- L'existence de manifestations psychiatriques ne constituant pas un obstacle à la corticothérapie, leur apparition témoin d'une évolutivité de

la Maladie Lupique légitimera un traitement hormonal d'attaque : Prednisone à des taux variables de 40 à 60 mg par jour, sans craindre les posologies massives en l'absence de réponse favorable rapide (Mc EWEN - SIGUIER 1964 - DUBOIS 1966). Pour ce dernier auteur, la Prednisone serait plus active à dose égale que la Prednisolone (1956).

Un traitement de consolidation, la phase aiguë jugulée, s'avère indispensable par recherche en paliers régressifs des posologies minima à efficacité maximum clinique et biologique. "L'affection étant devenue quiescente, le traitement d'entretien (5 à 10 mg) du Lupus Erythémateux subira périodiquement des essais de réduction, voire d'arrêts." (GRUPPER et MARCEL).

B - LES ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE

Nous retiendrons essentiellement les dérivés de la 4. Amino-Quinoléine (notamment la Chloroquine, le Gentisate de Chloroquine plutôt que l'hydrochloroquine responsable d'agitation et d'insomnie) et les dérivés de la 9. Amino-Acridine (Atébrine).

Leur intérêt à la phase aiguë a été proné en association avec la corticothérapie dont ils diminueraient les besoins; en fait, les observations de FESSEL et SOLOMON (cas I et II), de MICHAUX, ont souligné leur inefficacité à l'égard des manifestations psychiques. L'intérêt des antipaludéens de synthèse se situe au cours du traitement d'entretien prolongé dans les intervalles d'arrêt de l'hormonothérapie. Il en est de même des thérapeutiques immuno-suppressives par certains agents alcoylants (Moutardes à l'azote) et certains anti-métabolites anti-purines (Thioguanine).

II - LE TRAITEMENT PSYCHIATRIQUE

- Les Neuroleptiques, ceux du groupe des Phénothiazines (Chlorpromazine, Levomepromazine) et des alcaloïdes de RAUWOLFIA ont été utilisés (CHIMENES, KAHN et WEIL - ROY) dans les états psychotiques aigus et dans les psychoses chroniques.

Leur indication est discutée et pour certains auteurs leur emploi doit être soigneusement évité, compte tenu de leurs propriétés photosensibilisantes. "Ils peuvent déclencher des flambées de la Maladie Lupique réalisant un véritable HERXHEIMER-Lupus ou des toxinides à type de Lupus Erythémateux" (GRUPPER et MARCEL).

- Les thérapeutiques de choc, en particulier les électro-chocs, ont été utilisées par d'autres auteurs : MALAMUD et SAVER (cas I et II), FESSEL et SOLOMON (cas I) - STERN et ROBBINS (cas II). Les résultats auraient été favorables à l'égard des tableaux schizophrénique paranoïde ou catatonique en dehors de l'échec observé dans le cas I de MALAMUD et SAVER.

Nous nous rangerons cependant à l'opinion de J.F. O'CONNOR qui, en 1959, proscrivait formellement leur indication devant l'importance des lésions du système nerveux central caractéristiques du Lupus Erythémateux Systémique.

Ainsi les corticoïdes constituent la thérapeutique privilégiée des manifestations psychiatriques de la Maladie Lupique.

III - RESULTATS DU TRAITEMENT DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES PAR LES CORTICOÏDES

- Sous traitement la durée des états psychotiques varie de quelques heures à plusieurs mois. Dans la série de J.F. O'CONNOR (1959), en aucun cas l'évolution ne dépassa quatre mois.

- Selon STERN et ROBBINS, l'évolution des manifestations psychiatriques sous hormonothérapie est la suivante :

. Amélioration rapide des états dépressifs et des "syndromes mentaux organiques de type pur" (psychoses confusionnelles aiguës).

. Efficacité inconstante du traitement à l'égard des "psychoses organiques de type composé" (psychoses confusionnelles aiguës où domine le tableau hallucinatoire - Délire aigu).

. Persistance fréquente des états schizophréniques, même après la régression manifeste de la poussée aiguë de la Maladie Lupique.

*
* *

C - LES AUTRES ATTEINTES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL.

En dehors des crises convulsives et des Troubles Psychiques, d'autres manifestations Neurologiques Centrales de la Maladie Lupique sont également observées.

1°) Fréquence :

CLARK et BAILEY (1956) sur 100 cas de Lupus Erythémateux Disséminé ont observé des troubles neurologiques dans 24 cas.

ARMAS-CRUZ (1958) relevé des manifestations neurologiques chez 36 malades sur une série de 108 malades soit une fréquence de 33,3 %.

MIESCHER et VORLANDER (1961, cité par HERZBERG en 1964) sur 100 malades notèrent une atteinte neurologique centrale chez 18 d'entre eux, associée ou non à des troubles psychiques (21 cas) ou à des manifestations périphériques (16 cas).

DUBOIS (1964) analysant 520 cas de Lupus Erythémateux Disséminé, constate des troubles neurologiques centraux dans 25,5 % des cas. (Les atteintes périphériques dans cette même statistique n'étaient observées que dans 11,7 % des cas).

BERRY et HODGES les observèrent dans 60,5 p. cent des 38 cas de Lupus Erythémateux.

2°) Leur date d'apparition ici encore se situe à toutes les phases de l'affection. Certes, les plus fréquentes demeurent les manifestations neurologiques au cours de la phase active de la maladie ; mais elles peuvent précéder l'apparition du tableau clinique et biologique du Lupus Erythémateux Disséminé comme en témoignent les observations d'un grand nombre d'auteurs notamment l'observation de BAUER (1950), les trois observations de SIEKERT et CLARK. Dans cette dernière série, la précession des signes neurologiques fut de 6 mois (cas n° 1), 7 mois (cas n° 3), 2 ans (cas n° 2).

3°) Les tableaux réalisés sont multiples et "il n'est pour ainsi dire pas de symptôme ou de syndrome neurologique qui ne puisse être observé". LAPRESLE 1962.

Ainsi, CLARK et BAILEY chez 24 malades ont noté ; convulsions (14 cas), hémiplégie (4cas), diplo ie (4),oedème papillaire (3), polynévrite (3),hémorragie sous arachnoïdienne (2), nystagmus (2), vertiges (2), mouvements choréiques (2), monoplegie (2), paraplegie (1), quadriplegie (1), aphasie (1), tremblement intentionnel (1), paralysie faciale (1), cécité corticale (1), état décérébré (1).

Parmi ces 24 malades, 12 ne présentaient qu'un seul symptome neurologique tandis que 12 autres en présentaient deux ou plusieurs.

Les manifestations neurologiques centrales sont de deux ordres.

- Encéphalo - méningées.

- Médullaires.

I - LES SYNDROMES NEUROLOGIQUES ENCEPHALO - MENINGES.

I - LES CEPHALEES.

- Les céphalées sont très fréquentes :

ARMAS - CRUZ les retrouva dans 55 p. cent des cas.

RICHARD chez l'enfant les constata dans 4 cas sur 25 observations.

- Elles ne possédent aucune spécificité et dominent parfois la scène clinique à la phase initiale comme les observations de SILVERSTEIN (cas I, III, IV, V), le cas de VAN MELLE, de Mc CLARY (cas III).

- Leurs caractères sont très variables.

Leur installation et leur disparition sont parfois brutales (KLEMPERER ; BERTRAND et BONNET), leur intensité très vive, atroce même (DUPERRAT ; ARNE et coll. ; MUSTATA et TRICA ; SERVI et RESTIVO ; VEJJAJIVA).

Mal localisées, généralement diffuses (SILVERSTEIN, cas I) ou focalisées (DE MORSIER ; SERVI et RESTIVO) elles affectent parfois une topographie hémicranienne (KLEMPERRR). Leur recidive n'est pas rare (HARVEY cas XXVII).

Elles réalisent parfois de véritables accès migraineux (RICHARD, cas VIII et IX) inauguraux (GOLD et YAHR, cas XI).

Elles sont accompagnées fréquemment de malaise (CLUXTON et KRAUSE, cas I), de sensations vertigineuses, de vomissements (SILVERSTEIN, cas I), de troubles visuels notamment, de diplopie (CLUXTON et KRAUSE, cas I) et même d'un oedème papillaire comme dans l'observation précédente de GOLD et YAHR, de GARGOUR et coll. (motivant dans ce dernier cas des explorations arteriographiques carotidiennes et vertébrales bilatérales).

- Dans la majorité des cas, elles demeurent inexpliquées tant que le diagnostic de Maladie Lupique n'est pas établi. Elles peuvent constituer un des symptomes initiaux d'un tableau neurologique secondairement installé (HUAULT, cas I) et évocateur notamment d'un accident vasculaire cérébral (SICVERSTEIN, cas I - III - IV - V) ou d'un syndrome méningé.

Au cours des périodes actives de la Maladie, elles se manifestent plus volontiers dans un contexte de crises comitiales, de troubles psychiques et d'hyperthémie. Elles peuvent constituer la seule séquelle prolongée d'un syndrome méningé (SIGUIER 1961).

A la phase terminale, l'éventualité d'une insuffisance rénale majore leur intensité (HUAULT).

- Associées ou non aux céphalées, insomnie ou torpeur ont été retrouvées par de nombreux auteurs (VESEY et NELSON ; BRUNSTING, SIEKERT et CLARK, HUAULT, NIEVZOROVA cas II, VEJJAJIVA.

ARMAS - CRUZ signala une insomnie dans 39,8 p. cent des cas.

Nous avons souligné précedemment la fréquence des troubles de conscience aigus graves au cours de psychoses confusionnelles.

SARRAZIN (cas I), à la phase terminale, après apparition d'un syndrome méningé discret et d'un strabisme divergeant nota la répétition des troubles de conscience aboutissant à un coma terminal.

GLASER (1952, cas III) observa chez une malade après accouchement des variations du niveau de conscience alternant avec des épisodes confusionnels.

Les deux observations, déjà citées, de MINTZ et FRAGA (cas II et V) soulignent la reversibilité éventuelle de ces troubles sous corticothérapie massive.

A la limite des manifestations neurologiques centrales et envisagés ici par suite de la difficulté de leur interprétation, il faut citer les troubles sensitifs subjectifs variables par leur tableau.

- Parfois est réalisé un état d'agitation permanente des membres inférieurs évoquant le syndrome des "jambes sans repos" d'EKBOM (cité par DUPERRAT).

- Des paresthésie distales sont à rattacher certainement à des atteintes neurologiques periphériques.

- Et surtout des algies inexplicables survenant par crises particulièrement intenses sur un fond douloureux permanent pouvant durer plusieurs jours voire plusieurs semaines. Il s'agit le plus souvent de crises douloureuses abdominales semblables à celles rencontrées dans le purpura rhumatoïde, observées avec une particulière fréquence par DUBOIS (19,2 p. cent dans la série de 520 cas), et signalées déjà par de nombreux auteurs (KLEMPERER, cas II - IX - XIII et XV ; TEMPLETON et MONTGOMERY, cas II ; BONARD et coll., cas II et V ; MUSTATA et TRICA) et récemment par GREENHOUSE et ALBUQUERQUE.

Enfin des algies distales ont été également mentionnées, notamment par DELAFONTAINE et coll. (1949). Ces phénomènes douloureux paroxytiques après plusieurs semaines d'évolution dans un cortège fébrile furent suivis par l'apparition d'un syndrome pyramidal des membres inférieurs accompagné de paresthésies, sans déficit moteur et d'un syndrome méningé clinique et biologique (L.C.R. : 12 éléments - albuminorachie 0,50 g p. l) ; la régression de ces troubles fut incomplète avec persis-

tance d'une hyperreflectivité ostéo-tendineuse. Il faut en rapprocher l'observation de SARRAZIN (1949).

Chez une femme de 31 ans apparurent des phénomènes douloureux permanents à majoration paroxytique intense, bilatéraux localisés aux métatarsiens. Un mois plus tard furent constatés un syndrome pyramidal du membre inférieur droit puis bilatéral associés à des troubles sensitifs. Ceux-ci étaient de deux ordres : objectif, sensation d'engourdissement intéressant la jambe droite, et d'évolution ascendante vers le flanc, puis la main droite ; objectifs limité à une douleur vive à la pression de l'apophyse épineux de L5.

Un syndrome méningé clinique demeura discret avec anomalies biologiques (12 éléments, albuminorachie à 0,50).

2 - LES DEFICITS MOTEURS.

Les paralysies les plus fréquentes sont à topographie hémiplégique.

I - HEMIPLEGIE.

1) Sa fréquence varie entre :

- 2 p. cent des cas selon JESSAR (1953) ; HARVEY, SHULMAN et TUMULTY (1954).

- et 4 p. cent selon DUBOIS (1954) ; CLARK et BAILEY (1956).

- L'hémiplégie parait moins fréquente chez l'enfant, encore qu'un certain nombre d'auteurs l'aient observée :

- JERI (1953 - I cas)

- SIEKERT et CLARK (1955 - cas I)

- COOK, WEDGWOOD et GRAIG (1960, 2 cas sur une série de 37 malades)

- RICHARD (cas 25)

- ROYER (cas V).

2 - Caractères cliniques.

a) Tous les tableaux peuvent être réalisés tant chez l'adulte que chez l'enfant.

Le début des troubles moteurs peut être :

- progressif, parfois précédé de céphalées et de troubles de conscience (DALY, cas I), de troubles psychiques tel qu'un épisode confusionnel (MINTZ et FRAGA, cas IV).

- constaté au decours d'une crise comitiale (ARNE et coll., FULTON et DYKEN, cas I, BONARD et coll., cas XI).

- brutal (RICHARD, cas 25, chez un enfant de 12 ans hypertendu), réalisant parfois un tableau d'ictus apolictique (JERI, cas I, chez un enfant de 16 ans).

L'évolution est fonction avant tout de l'évolutivité de la Maladie Lupique et de la gravité des lésions neurologiques. Elle est favorisée par la corticothérapie dans certains cas (BONARD et coll., cas XI et XII) ; le déficit moteur évolue alors vers la spasmodicité (JERI, cas I).

La récidive peut être observée, parfois du coté opposé réalisant une hémiparesie double (MINTZ et FRAGA, cas IV). SIGUIER (1961, cas IV) signala au decours d'une hemiplegie regressive l'apparition de troubles neurologiques périphériques du même coté (paralysie du sciatique poplité externe).

L'aggravation peut être progressive par la diffusion des signes neurologiques (MINTZ et FRAGA, cas IV), par l'installation de troubles de conscience aboutissant au coma (DALY, cas I ; MINTZ et FRAGA, cas V ; DUBOIS 1953 ; 3 cas d'évolution fatale), par la sévérité de la Maladie Lupique elle même (RICHARD, cas 25).

b) Nous insisterons sur l'importance de certains aspects inauguraux antérieurs au diagnostic de Lupus Erythémateux reconnu ultérieurement.

L'aspect clinique est celui d'un accident vasculaire cérébral. SILVERSTEIN (1963) à l'occasion de 5 observations a insisté sur de tels tableaux.

Ainsi dans le cas I et II apparut une hémiparesie droite avec aphasie (suspension du langage dans le cas II), hémianopie latérale homonyme, et hémianopsie droite (dans le cas I) avec anomalies électro-encéphalographique. Dans les 2 cas l'artériographie carotidienne fut anormale :

- dans le cas I : absence d'opacification de l'artère sylvienne et de la cérébrale antérieure gauche.

- dans le cas II : thrombose de la carotide interne gauche dans son segment supra-clinoïdien en amont de l'origine de l'artère choroïdienne antérieure et opacification des artères sylvienne et cérébrale antérieure gauches à partir de la carotide interne droite.

La découverte de cellules L.E. conduisit à une corticothérapie qui entraina une regression des troubles moteurs dans les 2 cas.

3 années plus tard, dans le cas I, l'étude anatomique retrouva un ramollissement étondu dans l'hémisphère gauche et des lésions anciennes de l'artère sylvienne du même coté et d'une artère meningée.

- Le cas III est cliniquement superposable en dehors de l'absence d'anomalies électro-encéphalographiques et arteriographiques. La recherche de cellule L.E. fut positive plus tardivement. Il existait une dilatation ventriculaire modérée prédominante à gauche.

Rogressivement apparurent des symptomes neurologiques bilatéraux et une détérioration mentale.

- Cas IV : dans un contexte de céphalées rebelles, d'obnubilation avec signe de Babinski bilatéral s'installa après une intervention chirurgicale, un coma régressif sous corticothérapie. Les cellules L.E. furent découvertes un an plus tard dans un tableau clinique caractéristique de Maladie Lupique.

- Cas V : la mise en évidence de cellules de HARGPAVES suivit l'installation brutale d'une aphasie, d'une hémianopsie et d'une hémihypoesthésie droite qui s'atténuèrent sous thérapeutique corticoïde.

Ces cas ne restent pas isolés dans la littérature ; d'autres observations ont été relevées qui mentionnent de tels tableaux neurologiques à topographie hémiplégique ou non, antérieur à la reconnaissance de la Maladie Lupique :

- SEDGWICK et VON HAGEN (cas IV)

- HARVEY, SHULMAN et TUMULTY (cas 28)

- SIEKERT et CLARK (cas I)

- CLARK et YOSS (cas II)

- PRESTHUS et SKULSTAD (1 cas)

- LIEF et SILVERMAN (cas III)

- ROYER (cas V) : chez un enfant de 11 ans hypertendu, une hémiplégie droite fut la première manifestation clinique du Lupus Erythémateux.

- De tels accidents sont en rapport dans la majorité des cas avec un ou plusieurs foyers de ramollissements. Mais les observations ne sont pas rares où un processus hémorragique est directement en cause. Il peut s'agir d'hémorragie sous arachnoïdienne (CLARK et BAILEY 1956, 2 cas ; DUBOIS 1966, 1 cas), mais aussi d'une hémorragie cérébro-méningée ou intra ventriculaire (ROYER). Et il est parfois constaté soit sur des clichés artériographiques (DUBOIS 1966, 1 cas), soit à l'autopsie un anévrysme responsable de cet accident (TUMUCTY et HARVEY 1949, cas I).

La nature congénitale de telles lésions chez le sujet jeune notamment, est difficile à établir, ainsi que l'attitude neuro-chirurgical dans ce contexte de Maladie Lupique où les altérations vasculaires diffuses sont constantes (DUBOIS).

c) Un autre tableau trompeur réalisé par le Lupus Erythémateux Disséminé est celui d'une tumeur cérébrale.

Ainsi IEAGHER, COY et ROSSEL (1961) ont rapporté l'observation d'un homme de 24 ans dont la Maladie Lupique prenait le masque d'une tumeur cérébrale temporale droite avec hémiparisie, paralysie faciale centrale droite, précédée de céphalées temporales avec somnolence.

Une paralysie partielle du nerf moteur oculaire commun droit associée à un oedème papellaire bilatéral apparut secondairement. L'électro encéphalogramme mit en évidence des ondes lentes delta dans la région fronto-temporale droite et l'artériographie carotidienne droite objectiva un soulévement de la partie terminale de l'artère sylvienne et un déplacement de l'artère cérébrale antérieure vers la gauche au delà de la ligne médiame. A l'intervention, il existait un important foyer de ramollissement temporal débordant sur la partie postéro-inférieure du cortex frontal. Après resection partielle du tube temporal droit (4/10 environ), l'examen histologique outre les lésions vasculaires et parenchymateuses du Lupus Erythémateux, retrouva dans le cortex infarci des images de cellules de HARGRAVES. Le déficit moteur disparut 72 heures après l'acte chirurgical. Cette évolution favorable se maintint après un recul de deux années.

FULTON et DYKEN (1964) relatèrent l'observation d'une enfant de 10 ans (cas II) qui, un an après le début de la Maladie Lupique, présenta des crises convulsives généralisées puis un coma persistant. Une hémiparésie droite avec déviation conjugué des yeux vers la droite, un signe de Babinski bilatéral, une stase papillaire manifeste firent suspectes une tumeur cérébrale. L'artériographie carotidienne montra un déplacement de l'artère cérébrale antérieure vers la gauche. L'intervention chirurgicale ne retrouva qu'un tissu cérébral nécrotique brunatre.

II - Monoplégie.

- Un tel déficit moteur a été signalé par un certain nombre d'auteurs :

- SEDWICK et VON HAGEN (cas IV)

- CLARK et YOSS (cas II)

- CLARK et BAILEY - (? cas)

- BAS et VACHTENHEIM (5 cas sur une série de 17).

- Nous avons vu plus haut pour les deux premières observations leur survenue précoce dans le cadre de la Maladie Lupique.

3 - LES MOUVEMENTS CHOREIQUES.

L'apparition des mouvements choréiques au cours du Lupus Erythémateux Disséminé demeure peu fréquente encore que de nombreuses publications récentes aient attiré l'attention sur ce point.

I - Revue des cas mentionnés dans la littérature.

Si l'on exepte 4 cas rapportés par OSLER (1894) où une chorée fut observée dans un tableau clinique évoquant un Lupus Erythémateux Disséminé avec insuffisance rénale, il semble que 24 observations de Maladie Lupique associée à des mouvements choréiques aient été publiées dans la littérature.

- Un certain nombre ne sont que mentionnées au cours de Statistique et d'intérêt limité. Ce sont les cas rapportés par :

- GRIFFITH et coll. 1951 - 1 cas

- JESSAR et coll. 1953 - 1 cas

- CLARK et BAILEY 1956 - 2 cas

- O'CONNOR et MUSMER 1966 - 1 cas.

- La première observation a été rapporté par ZELLER et MALLORY (1941) au MASSACHUSSETS GENERAL HOSPITAL. Il s'agissait d'une enfant de 15 ans, chez laquelle les mouvements choréiques précédèrent de 8 mois d'autres manifestations cliniques de la Maladie Lupique d'évolution gravissime. Les mouvements involontaires persistèrent jusqu'à la mort 12 mois

plus tard. L'étude anatomique retrouva des foyers malaciques cérébraux liés à des lésions vasculaires caractéristiques du Lupus Erythémateux.

- Dans l'observation de VON ALBERTINI et ALB (1947) les mouvements choréiques de durée non précisée précédèrent chez une malade de 18 ans, le diagnostic de Maladie Lupique de 4 années.

- BAUER et coll. (1950) chez une adolescente de 16 ans constatèrent l'apparition de mouvements involontaires intenses de la face puis des extrémités 10 jours après l'apparition d'hyperthermie, de polyarthralgies, de symptomes cutanés typiques de Lupus.

Associés à une atteinte cardiaque et à une déterioration intellectuelle progressive, ils persistèrent, après une brève amélioration, jusqu'à la mort 8 mois plus tard. L'autopsie retrouva à coté d'une atteinte endocardique plurivalvulaire, des aires de ramollissements limités dans les noyaux pris centraux et des images nombreuses de thrombose vasculaires et une dilatation des ventricules latéraux.

- GLASER (1952) chez une malade de 21 ans (cas I) retrouva un épisode de mouvements anormaux ayant duré deux mois et rattachés primitivement à une "chorée de SYDENHAM", un an avant le début clinique classique d'un Lupus Erythémateux d'évolution rapidement fatale en un mois. L'autopsie retrouva des altérations vasculaires caractéristiques de la Maladie Lupique, des lésions cérébrales secondaires et notamment des corps striés.

- JESSAR et coll. (1953) firent état d'une communication personnelle de RAGAN qui retrouva, dans les antécédents d'une malade de 25 ans, atteinte de Maladie Lupique, à l'âge de 9 ans un Lupus discoïde et à 14 ans un épisode choréique de courte durée.

- SIEKERT et CLARK (1955) signalèrent (cas I) chez une adolescente de 16 ans dont la Maladie Lupique fut reconnue après installation d'une hémiplégie gauche et d'une hyperthermie, un épisode choréique de brève durée, 4 ans plus tôt contemporain de manifestations polyarticulaires.

- MOORE et LUTZ (1955) notèrent chez une malade de 24 ans à la troisième année d'évolution d'un Lupus Erythémateux, la survenue de mouvements choréiques et de troubles psychiques.

- DUBOIS (1956, cas 1) signala l'apparition de mouvements choréiques et d'une neuropathie périphérique au vingt-sixième mois d'évolution d'une Maladie Lupique chez une malade de 29 ans traite par hydrocortisone (100 puis 200 mg. par jour). Les troubles neurologiques disparurent 12 semaines après le début du traitement par Prednisone (120 mg. pendant une semaine, puis regression jusqu'à 70 mg. quotidien).

- Les manifestations choréiques furent contemporaines du début clinique d'un Lupus Erythémateux dans l'observation d'une enfant de 15 ans mentionnée par GEROK et LUDWIG (1958).

- Les deux cas rapportés par LESSOF la même année s'opposent par leur chronologie :

- Cas I : au cours de l'évolution d'une polyarthrite chronique chez une enfant de 11 ans l'apparition d'une chorée fut contemporaine d'une péricardite et de lésions cutanées nécrotiques. Neuf mois plus tard la première recherche de cellules L.E. fut positive.

Le taux des antistreptobysines était par ailleurs élévé.

- Cas II : lors d'une lupo-Erythémato-viscérite Maligne avec insuffisance rénale et hypertension apparut, chez une malade de 29 ans, 10 semaines avant la mort un épisode hémichoréique droit qui persista 3 semaines. L'autopsie ne retrouva pas de lésions significatives dans le Système Nerveux Central.

PARADISE (1960) observa chez une enfant de 10 ans, trois épisodes choréiques intéressant les 4 membres, accompagnés de troubles caractériels et ayant successivement durée 6 mois, 3 semaines et 5 mois. Il faut signaler lors de premières manifestations un traitement par gardénal et pénicilline, et lors de la troisième récidive une élévation transitoire des antistreptolysines.

Le premier épisode apparut 33 mois avant un tableau clinique évocateur de Lupus Erythémateux (non accompagné alors de chorée) et la positivité de la première recherche de cellules L.E. ; le deuxième et le troisième furent antérieur respectivement de 18 et 12 mois.

Un an après le diagnostic clinique et biologique de l'affection l'enfant mourut au cours d'un état de mal comitial.

- Le Professeur J.WEILL nous a communiqué l'observation d'une malade (citée par ROYER en 1962) dont la première manifestation clinique du Lupus Erythémateux Disséminé, fut une hémichorée droite en 1954 à l'âge de 14 ans, associée à une accélération de la vitesse de sédimentation, et une hypergamma globulinémie à 31 %, sans élévation des antisheptolysines, et dont l'évolution fut regressive en un mois sous corticothérapie (cortisone 300 mg par jour).

Trois récidives furent observées en avril 1954, février 1957 et mars 1960 identiques au premier épisode par leur topographie, leur durée et l'efficacité du traitement corticoïde.

L'évolution fut caractérisée par l'apparition successive :

- d'une insuffisance mitrale déjà suspecté en mars 1954.

- d'une anémie hémolytique avec test de COOMBS positif en mars 1957 corrigée par PREDNISONE.

- un épisode confusionnel aigu durant une semaine en Juin 1956, suivi de troubles amnésiques pendant un mois et d'une paralysie faciale périphérique unilatérale transitoire.

- des manifestations cutanées caractéristiques (faciale, livido aux membres, syndrome de RAYNAUD) en juillet 1957.

- de manifestations comitiales fin 1954 : crise de grand mal précédée d'aura ou de céphalées temporales droites sans phase clonique, suivie de coma alternant avec des manifestations de Petit Mal à type d'Absence et s'accompagnant d'anomalies électro-encephalographiques le plus souvent peu spécifiques (bouffées d'ondes theta prédominant dans la région temporale Droite ou d'ondes lentes Delta avec parfois des pointes dégradées

prenant une allure paroxytique) et améliorées par ortenal et gardenal.

- d'une insuffisance rénale en 1965.

En dehors des anomalies constantes de la vitesse de sédimentation, du diogramme électrophorétique avec hypergamma globulinémie et augmentation modérée de la beta-2-Macroglobuline, d'une fausse positivité des réactions sérologiques de la Syphilis et d'une leucopénie variable, la recherche de cellule L.E. s'avéra toujours négative. La Recherche d'anticorps anti D.N.A. ne fut positive qu'en Janvier 1962 .

- CAMMARATA et COLL (1963) soulignèrent l'efficacité de la corticothérapie à l'occasion de 2 cas :

Cas I : Deux semaines après le diagnostic clinique et biologique d'un Lupus Erythémateux chez une enfant de 15 ans traitée par PREDNISONE (15 mg par jour) et hydroxychloroquine (200 mg par jour) apparurent des mouvements intéressant la tête et la racine des membres. L'augmentation de la Métacortandracine (40 mg) réduisit en 36 heures l'amplitude des mouvements involontaires qui disparurent définitivement en 4 jours.

Cas II : Trois épisodes successifs de mouvements choréiques apparurent chez une malade de 12 ans. Le premier a début progressif fut de durée brève regressif en 4 jours sous prednisone (60 mg p. jour). Il précéda les premières manifestations caractéristiques de la Maladie Lupique et la découverte de cellules L.F. Il existait des anomalies électro-encéphalographiques asymétriques.

Cinq mois plus tard, les mouvements involontaires furent de nouveau constatés, malgré une corticothérapie d'entretien (Prednisone 15 mg par jour). La recherche de cellule LE fut négative. L'augmentation de la Metacortandracine (30 mg) fit disparaître les mouvements choréiques qui ne réapparurent pas après nouvelle régression de la posologie.

- ROWE (1963) observa chez une malade de 15 ans, deux ans après le début d'un Lupus Erythémateux traité par methyl-prednisdone (6 mg par jour) un tableau de chorée aigue qui disparut définitivement en 4 semaines sous prednisone (20 mg p. jour).

- POLLINGHER, PINTILLIE et KOROPITZER (1965) signalèrent l'apparition de mouvements choréiques au cours de l'évolution d'une encephalomyélite ascendante.

- BERRY et HODGES (cas I), la même année, notèrent une hemichorée gauche, chez une enfant de 15 ans, qui, en moins d'une année, se généralisa.

5 années plus tard (alors qu'aucune précision n'est donnée sur l'évolution des mouvements involontaires) d'autres troubles neurologiques et psychiatriques apparurent : dysarthrie, troubles de la vision, détérioration intellectuelle ; et malgré la corticothérapie : crises comitiales déficit moteur transitoire, une aphasie avec hémianopsie latérale homonyme droite et un syndrome bilatéral des membres inférieurs.

L'étude anatomique retrouva, à côté d'une atteinte viscérale caractéristique,des lésions vasculaires meningo-encephalo-medullaires.

- GREENHOUSE et ALBUQUERQUE (1966) rapportèrent l'intéressante observation d'une malade de 33 ans dont la Maladie Lupique évoluait depuis onze années avec manifestations articulaires, cutanées faciales, hépatomegalie et qui authentifiée par la découverte de cellules L.E. en juin 1955 fut traitée alors par Prednisone (10 mg par jour). L'évolution fut émaillée en juillet 1955 et 1957 de crises douloureuses abdominales violentes et en octobre 1957 de troubles du comportement attribués par ces auteurs à la corticothérapie remplacée par la chloroquine.

Cette malade présenta un épisode choréique en janvier 1965, qui devait durer quatre mois. Les mouvements involontaifes particulièrement importants intéressaient les quatre membres et la face, ils étaient accompagnés d'un délire de persécution avec hallucinations auditives. Dans un premier temps la thérapeutique limitée à de faibles doses de chlorpromazine n'eut aucun effet sur ces manifestations neuro-psychiatriques qui persis-

taient lors d'une deuxième hospitalisation en avril 1965 parallèlement à une altération de l'état général avec hyperthermie, à l'existence de cellules L.E. dans le sang in vitro, et à un tracé électro-encéphalographique globalement ralenti, en l'absence de toute anomalie du liquide céphalo-rachidien et d'insuffisance rénale. Le contexte psychiatrique conduisit ces auteurs à ne pas utiliser la corticotherapie mais à prescrire la Mercaptopurine (50 mg par jour) qui fut interrompue au dixième jour devant l'apparition d'une leucopénie sévère. Enfin de cure par cet antimétabolite furent notées une amélioration de l'état général avec apyrexie transitoire, une atténuation des mouvements involontaires et des troubles psychiques qui disparurent totalement deux semaines après l'arrêt de l'antipurine.

Il faut souligner l'efficacité de la corticotherapie, ultérieurement utilisée, à l'égard de l'hyperthermie réapparue et l'absence de complications psychiques.

2 - CARACTERES CLINIQUES

- Les mouvements choréiques au cours du Lupus Erythemateux Disseminé sont surtout observés chez l'enfant et l'adolescent du sexe féminin. Les ages extrêmes d'apparition sont de 10 à 33 ans.

- la date d'apparition des manifestations choréiques dans le cadre de la Maladie Lupique est fort variable.

. Elles peuvent précéder le début clinique classique du Lupus Erythémateux de 11 années (GREENHOUSE et ALBUQUERQUE) de 9 années (JESSAR, LAMONT, HAVERS et RAGAN) a 8 mois (ZELLER et MALLORY). Dans deux cas la precession des mouvements involontaires fut de 4 ans (von ALBERTINI et ALB, SIEKERT et CLARK) et dans deux autres cas d'une année (GLASER, PARADISE).

. Leur apparition peut coincider avec une Maladie Lupique authentique (BAUER, GEROK et LUDWIG,LESSOF cas I, CAMMARATA RODNAN et CRITTENDEN cas I et II).

Ils peuvent être observés au cours de la phase active de l'affection (MOORE et LUTZ, ROWE, DUBOIS) ainsi qu'à la phase terminale (LESSOF cas II).

Leur durée est également variable. Dans la majorité des cas, elle est de quelques semaines, parfois deux mois. L'évolution sur plusieurs mois est également observée. Ainsi GREENHOUSE, VON ALBERTINI, ZELLER, mentionnèrent la persistance des mouvements choréiques respectivement pendant 4, 8 et 12 mois jusqu'à la mort de leur malade dans les deux derniers cas. Si l'absence de signification péjorative d'une chorée aigue dans l'évolution générale d'une Maladie Lupique peut être constatée dans l'observation de J. WEILL, son apparition dans le cas I de BERRY et HODGES, son extension constituèrent les premières manifestations d'une atteinte neurologique sévère.

- Le problème de l'interprétation des relations entre les épisodes choréiques et le lupus Erythémateux est difficile dans certains cas ; en effet au moins dans 5 observations une coïncidence entre une polyarthrite fébrile et une infection streptococcique a été relevée (cas de BAUER-LESSOF-SIEKERT et CLARK, PARADISE-ROWE).

Cependant il est d'expérience courante de noter au cours du Lupus Erythémateux Systémique la positivité d'un grand nombre de réactions biologiques à signification immunologique (sérologie de la Syphilis, Réaction de WAALER -ROSE notamment) ; l'augmentation du taux des anti-streptolysines observée pourrait s'intégrer dans ce cadre sans permettre de mettre en doute la nature lupique des mouvements choréiques. Ce fait a été constaté par ailleurs, par KAHN (communication personnelle).

- l'étude anatomique du Système Nerveux Central n'a pu être réalisée que dans quatre cas : (observations de BAUER, GLASER, BERRY et COLL, LESSOF).

Les trois premiers auteurs retrouvèrent des lésions hautement évocatrices de Lupus Erythémateux Disséminé : altérations vasculaires (endothelio-capillarite, nécrose fibrinoïde sous-intimale. Thrombose vasculaire, infiltrats peri-vasculaires plus rarement et foyers de ramollissement dans les corps striés). Par contre LESSOF (cas II) n'observa qu'une

hémorragie méningée dans la région du lobule paracentral gauche, le cerveau étant par ailleurs normal.

Ainsi les manifestations choréiques au cours de la Maladie Lupique, ne semblent pas, dans la majorité des cas, résulter de lésions neurologiques centrales précise mais d'atteintes multiples diffuses cortico-sous-corticales et des noyaux gris centraux.

- L'efficacité de la corticothérapie avant tout la Prednisone a été dans la plupart des cas observée. Une évolution favorable peut être notée très précocement ; elle fut sensible dès la 36 ème heure dans l'observation I de CAMMARATA, et totalement régressive en 4 jours dans les 2 cas de cet auteur.

Par contre dans l'observation de DUBOIS une corticothérapie massive dut être poursuivie pendant 12 jours pour faire disparaître, au prix d'un diabète métacorticoïde reversible, les mouvements choréiques associés à d'autres manifestations neurologiques.

Une thérapeutique d'entretien par des doses faibles de metacortandracine ne met pas à l'abri de récidives (J. WEILL-CAMMARATA et COLL).

L'association dans un traitement du Lupus Erythémateux en poussée évolutive de prednisone à doses faibles et d'un antimalarique de synthèse ne prévint pas dans l'observation I de CAMMARATA et COLL. l'apparition des mouvements involontaires.

Il faut signaler l'intérêt de la publication de GREENHOUSE et ALBUQUERQUE qui constitue le premier cas de mouvements choreiques traités par anti-métabolites à visée immuno-suppressive.

- A côté des mouvements choréiques, d'autres mouvements involontaires ont été exceptionnellement signalés, le plus souvent en fait contemporain de troubles de conscience.

- "Manifestation Athetoïdes" dans l'observation I de HANRAHAN.

- un état carphologique des extremités (DALY cas II - SARRAZIN cas VI - MINTZ et FRAGA cas I) associé des mouvements anormaux de la face (BABEAU et PASCAL).

4 - LES AUTRES MANIFESTATIONS ENCEPHALIQUES

L'atteinte du système Nerveux Central à tous les niveaux rend compte de la multiplicité d'autres manifestations encéphaliques.

1 - Les troubles de la vision

- une diplopie isolée a été signalée par PASTOR (6AS I), CLARK et BAILEY (4 cas), MACRAE et O'REILLYS (5 cas), mais le plus souvent celle-ci est associée à d'autres symptomes neurologiques, céphalées dans le cas I de CLUXTON et KRAUSE.

- une cécité transitoire fut constatée par JARCHO après une crise comitiale. CLARK et BAILEY mentionnèrent dans leur statistique une cécité corticale.

2 - Les paralysies des nerfs craniens sont parfois transitoires (FRIEDBERG), le plus souvent définitives.

ARMAS-CRUZ et COLL les observèrent dans 6 cas de leur série.

D'autres auteurs signalèrent:

- des paralysies du Nerf moteur oculaire externe, notamment SCHEINBERG, associé à un nystagmus horizontal.

- un Ptosis, bilatéral (ARMAS-CRUZ-MACRAE et O'REILLYS 2 cas - RICHARD 1 cas - HARVEY et COLL dans 3 cas où le caractère transitoire, l'association avec une diplopie firent discuter une Myasthénie. Cette discussion est d'autant plus importante que les publications qui ont attiré l'attention sur l'association d'une myasthénie et d'un Lupus Erythémateux Disséminé se sont multipliées ces dernières années. Un ptosis unilatéral a été également signalé (BONARD et COLL cas V - ARON-ROSA cas I).

- une paralysie faciale périphérique (MONTGOMERY, MIKKELSEN) associée à une amaurose avec atrophie optique par thrombose vasculaire (SERVI et RESTIVO), a une atteinte motrice trigeminale, homolatérale (DE SEZE et COLL) a une hypoesthesie trigéminale contro-latérale (BAILEY-SAYRE et CLARK cas IV)

- une surdité (RICHARD 1 cas - O'CONNOR après une crise comitiale généralisée).

- les formes bulbaires (MILIAN) demeurent rares. Il faut cependant citer :

- une paralysie velo-palatine (ARMAS-CRUZ)
- une Dysphonie (ARMAS-CRUZ 2 cas - RICHARD cas 25).
- BONARD et Coll. constatèrent des troubles de la déglutition avec dysphagie, dysphenie (cas X).

3 - Syndromes labyrinthiques.

- avec hypoexcitabilité du labyrinthe (SIEKERT et CLARK)

- Nystagmus (CLARK et BAILEY 2 cas).

- vertiges (CLARK et BAILEY 4 cas) associés à une diplopie (CLUXTON et KRAUSE cas I).

- SIEKERT et CLARK ont observé un syndrome proche de la sclérose en plaques avec épisodes transitoires de diplopie, d'amaurose, de vertiges vrais, nystagmus, paresthesies dans un membre inférieur six mois avant l'authentification d'une Maladie Lupique. "Dans ce cas bien que la possibilité d'une association fortuite ne puisse être éliminé, le lien de causalité parait assez vraisemblable". (GARCIN).

4 - Un syndrome cerebelleux a été noté par JERI (cas IV) essentiellement cinétique associé à des anomalies du liquide cephalo-rachidien (élévation des proteines totales - hypercytose : 40 éléments).

SCHEINBERG décrivit un syndrome cerebelleux cinétique avec paralysie du Nerf moteur oculaire externe droit, nystagmus droit, oedeme papillaire associé à des troubles psychiques et des manifestations périphériques (deficit moteur distal, troubles sensitifs superficiels et profonds).

5 - Des syndromes extra-pyramidaux, bien que très rares, ont été mentionnés :

- par HARTMAN et MASSIN (cas II) ou s'associaient les troubles du tonus caractéristiques et une semiologie évoquant un syndrome pseudo-bulbaire.

- par BAS et VACHTENHEIM qui observèrent un Syndrome extra-pyramidal dans 8 cas sur 17, associé avec

- une hémiplégie : 2 cas
- une paraparesie : 2 cas
- une monoparesie : 3 cas
- des perturbations végétatives : 1 cas - retrouvées à des degrés divers également dans les cas précédents.

Dans toutes ces observations il coexistait des anomalies electro-encephalographiques diffuses.

O'CONNOR et MUSHER (1966) signalèrent également des Syndromes Parkinsoniens.

6 - Une ophtalmoplegie internucléaire unilatérale a été décrite par COGAN, KUBIK et SMITH (1950) avec étude anatomique.

7 - Les tableaux d'encéphalite sont également rencontrés

- l'observation de DE MORSIER, déjà citée, constitue un exemple d'évolution régressive suivie de troubles psychiques importants avec crises comitiales.

- BERTRAND et BONNET ont rapporté un tableau d'encephalite cachectisante sub-aigue au cours d'une maladie lupique sans insuffisance rénale. Il existait des signes de souffrance cérébrale diffuse à l'électro-encephalogramme, une dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien. Le traitement cortisonique ne put enrayer l'évolution ; mort dans le marasme après des crises comitiales généralisées réitérées. L'étude anatomique du cerveau et des méninges ne permit cependant pas de retrouver de lésions significatives.

Il faut en rapprocher l'observation IV de SARRAZIN et l'observation I de NIEVZOROVA et Coll. Dans ce dernier cas, il s'agissait d'une méningo-encephalite avec paralysie du Nerf Moteur Oculaire externe droit, du facial controlatéral associé à une atrophie optique et d'évolution oscillante pendant six mois.

- Si des tableaux d'encéphalite rapidement mortelle ont été également rapportés (KLEMPERER cas 20 - SARRAZIN cas I), l'évolution peut être totalement favorable sous corticothérapie.

Ainsi BONARD et Coll. firent mention (cas XI) d'une meningo-encephalite avec hemisyndrome pyramidal droit, syndrome bulbaire, dyrythmie electro-encephalographique focalisée dont la remission fut complète en sept mois sous cortisone (100 mg) puis Prednisone (20 mg par jour).

De même TSEITLIN signala avec un recul de deux années une observation de meningo-encephalite avec syndrome pyramidal bilatéral, délire aigu hallucinatoire totalement régressif sous methyl-prednisolone.

5 - LES MANIFESTATIONS MENINGEES

L'existence d'un Syndrome Méningé au cours du Lupus Erythémateux Disséminé n'est pas rare pouvant parfois constitué l'élément dominant du Tableau Clinique, en association éventuelle à d'autres manifestations neurologiques centrales ou périphériques.

I - Généralités

1 - Des anomalies du liquide cephalo-rachidien ont été rélevées avec une fréquence assez proche dans les statistiques des différents auteurs. Ainsi :

- DUBOIS (1954) releva une Pleiocytose dans 6 p. cent des cas dans une série de 65 malades.

- HARVEY, SHULMAN et TUMULTY (1954) signalèrent des perturbations biologiques 11 fois sur 30 cas étudiés dans une série de 105 malades

- DUBOIS (1964-1966) dans la statistique portant sur 520 observations nota une pleiocytose dans 8,5 p. cent des cas.

2 - Le tableau clinique est variable ; tous les degrés peuvent être observés.

3 - Perturbations biologiques du liquide cephalo-rachidien.
Elles portent avant tout sur les cellules et les protéines.

- l'hypercytose est généralement modérée, inférieure à 40 éléments, pouvant exceptionnellement atteindre des chiffres plus élevés, indépendamment de toute étiologie infectieuse, comme dans les observations de HARVEY, SHULMAN et TUMULTY ; DUBOIS; SIGUIER;

Ainsi peut être réalisé un tableau de Méningite Lymphocytaire.

Il s'agit dans la majorité des cas d'une hypercytose à base de mononucléaires (lymphocytose), parfois de Polynucléaires non altérés (30 observations de HARVEY et Coll. - 1 observation de DUBOIS).

PIERCE et LOGOTHETIS firent en 1962 une étude générale sur l'hypercytose dans le L.C.R. au cours du Lupus Erythémateux.

- les perturbations des Protéines se situèrent entre 0,70 et 0,80 g/l pouvant atteindre 9,30 g/l dans une observation de HARVEY et Coll. et même 10 g/l dans le cas étudié par GARGOUR, MAC GAFFEY, LOCKE et STEIN.

Selon les cas sera réalisé une Association albumino-cytologique ou une Dissociation, cette dernière plus fréquemment et plus intensément notée lors de neuropathie périphérique, et plus précisément lors de Tableaux de Polyradiculo-névrite.

Une constatation doit être soulignée : En dehors des observations de GRANGER (1960), FULTON et DYKEN (1964), GARGOUR et Coll., l'absence dans la littérature d'étude systématique du liquide cephalo-rachidien par les techniques d'électrophorèse et surtout d'immuno-electrophorèse, dans une affection objet par ailleurs de fructueuses études cytologiques, cytochimiques et immunologiques.

- la chlorurachie, la glycorachie sont en règle normales, sauf dans une observation de SARRAZIN (cas I)

- l'observation d'hemorragie méningée n'est pas rare.

- Après l'observation initiale de KEIL (1940), si les réactions colloïdales sont perturbées avec une grande fréquence, il est remarquable de ne pas avoir observé dans la revue des principaux cas de la littérature de positivité des réactions de la Syphilis dans le liquide cephalo-rachidien alors même que celles-ci étaient positives dans le sang.

- Enfin le Facteur L.E. de HASERICK a été retrouvé dans le L.C.R. par HAUSER (1951).

II - Circonstances d'apparition de Manifestations Méningées - Tableaux cliniques et biologiques.

A - Manifestation prémonitoire

Un syndrome méningé peut constituer l'élément le plus précoce de la Maladie Lupique. Ainsi en témoignent les observations des auteurs suivants :

- Méningite lymphocytaire :

- SIGUIER et Coll. (1961 - cas III) observèrent une méningite lymphocytaire à rechutes. Le premier épisode méningé clinique et biologique (hypercytose à 52 lymphocytes albuminorachie à 0,50 g/l) fit envisager le diagnostic de maladie de HEINE-MEDIN. L'enquête virale s'avéra négative. L'amélioration fut rapide ; au huitième jour l'albuminorachie était normale, il persistait une hypercytose modérée à 12 éléments.

Cet épisode précéda de deux années une rechute méningée purement clinique contemporaine d'une poussée évolutive de la Maladie Lupique avec manifestations cutanées articulaires, ganglionnaires, hyperthermie et présence de cellules L.E.

- DUBOIS (1953-1966) souligna que parmi les 4 cas avec Syndrome Méningé relevés dans sa statistique de 1953, certains furent "admis dans une clinique de Maladies Infectieuses pour suspicion de poliomyélite antérieure aigue". Le cas V illustre ce fait chez un enfant de 10 ans traité depuis 4 années par anticonvulsivants pour grand mal comitial une altération brutale de l'état général avec hyperthermie rash localisé et secondairement généralisé d'aspect morbilliforme, polyadenopathie, hepatomegalie, épanchement pleural discret s'accompagnèrent d'un syndrome méningé franc avec raideur de la nuque, myalgies diffuses. Il existait une hypercytose (128 lymphocytes) une réaction de PANDY positive. Les cellules L.E. furent découvertes dans le sang et la moelle osseuse. Sous corticothérapie, l'évolution fut favorable. Les réactions sérologiques de la syphilis primitivement positives dans le sang uniquement redevinrent normales.

- FALCOZ (1964) rapporta un cas de Syndrome Méningé clinique et biologique récidivant, mais la notion d'un traumatisme cranien antérieur rend discutable cette observation.

- un syndrome méningé peut en association avec d'autres manifestations neurologiques (SILVERSTEIN cas I. II) constituer la première expression d'une Maladie Lupique (SILVERSTEIN cas I et II) où les symptomes méningés furent purement cliniques en dehors d'une hypertension du L.C.R. dans le cas I.

B - Mais le plus fréquemment les manifestations méningées constituent un élément du tableau clinique au cours de l'affection associée ou non à d'autres symptomes neurologiques.

1 - Ainsi LAPORTE et Coll. (1956), au cours d'un lupo-erythémato viscerité maligne avec manifestations cutanées, hémorragiques, pulmonaires, ganglionnaires, hepato-spleniques observèrent une atteinte méningée avec céphalées intenses, rachialgies, signe de KERNIG. Il existait une albuminorachie à 0,80 g/l et une hypercytose à 69 lymphocytes.

2 - Syndrome Méningé et Comitialité :

Un syndrome méningé clinique et biologique a été observé au cours de crises comitiales par un grand nombre d'auteurs.

- Ainsi, KLEMPERER et Coll. (cas 2) retrouvèrent une hypercytose modérée (9 lymphocytes).

- SARRAZIN (cas I) après des crises convulsives cloniques des membres supérieurs chez une malade présentant par ailleurs une instabilité des globes oculaires nota un syndrome méningé franc, avec raideur de la nuque, strasbisme divergent. Le liquide cephalo-rachidien était clair avec une albuminorachie normale, 2 éléments, une hyperglycorachie (0,85 g/l) et une hyperchlorurachie (8 g/l).

HARVEY, SHULMAN et TUMULTY (1954) étudièrent le liquide cephalo-rachidien dans 30 cas sur 105 maladies lupiques.

- chez 8 malades ne présentant aucun signe neurologique, le L.C.R. ne fut trouvé anormal que dans un seul cas (liquide hypertendu à 26 cm d'eau, hypercytose à 18 mononucléaires et albuminorachie à 0,61 g/l).

- chez 22 malades avec symptomes neurologiques les résultats furent anormaux dans 10 cas :

- l'élévation de l'albumine au-dessus de 0,50 g/l fut notée dans 7 cas :

(6 fois à la suite de crises comitiales
(1 fois lors de coma

- dans un cas après des crises convulsives l'albuminorachie s'éleva à 9,30 g/l avec une précipitation des réactions colloïdales dans tous les tubes.

- dans un autre cas, l'élévation de l'albuminorachie, qui avait atteint 1,28 g/l en phase post-critique, redevint normale 10 jours plus tard, pour s'élever de nouveau 4 mois plus tard, après de nouvelles crises réitérées.

- dans un troisième cas analogue au précédent, l'albuminorachie atteignit 0,86 g/l.

- les réactions colloïdales furent anormales dans 4 cas (dont 3 parmi les 7 cas antérieurs).

- une hypercytose fut relevée dans 3 cas :
250-350 - et 550 éléments par mm^3 à prédominance de polynucléaires indépendamment de toute cause infectieuse dans deux cas où coexistait une leucopénie dans le sang périphérique.

FULTON et DYKEN (1964) soulignèrent également l'importance des perturbations biologiques du L.C.R. dans 3 cas où une comitialité était observée.

- cas II : chez un enfant de 10 ans, au cours d'un tableau clinique pseudo-tumoral avec crises convulsives généralisées, syndrome pyramidal bilatéral et foyer électro-encéphalographique frontal droit et d'évolution mortelle, le liquide céphalo-rachidien était hypertendu (23 cm d'eau) l'albuminorachie à 6,9 g/l.

- cas III : Il existait dans cette observation précédemment citée (chapitre du Lupus Erythémateux induits ou révélés par anticomitiaux) une floculation colloïdale dans la première zone, une albuminorachie à 1,8 g/l et une élévation globale des globulines sur le diagramme électrophorétique du L.C.R. :

Protéines totales : 3 g/l
Albumines : 1,8 g/l
Alpha 1 globulines 0,24 g/l
Alpha 2 et beta globulines 0,38 g/l
Gamma globulines 0,44 g/l

- Cas I : Une hémiparesie droite avec déviation conjuguée des yeux vers la gauche, nystagmus, suivit une crise convulsive généralisée apparue dans un contexte d'hyperthermie. Un coma transitoire avec rigidité de décérébration, foyer d'ondes lentes hémisphérique droit, apparut ensuite. L'évolution fut totalement regressive sous corticothérapie massive (hydrocortisone 1500 mg). Le liquide céphalo-rachidien clair était hypertendu, la cytologie normale ; l'albuminorachie à 8,06 g/l au début, régressa rapidement mais simplement après la phase aigue. A cette date les résultats électrophorétiques restaient encore pathologiques :

Protéines totales 6,5 g/l
Albumine 3,2 g/l
Alpha 1, alpha 2 et beta globulines : 1,2 g/l
Gamma-globulines 1,9 g/l

3 - Syndrome méningé et autres manifestations neurologiques.

Des anomalies du liquide cephalo-rachidien ont été relevées au cours d'autres manifestations neurologiques.

Nous rappelons les observations de DELAFONTAINE et Coll. , de SARRAZIN (cas IX), lors de l'apparition d'un syndrome pyramidal au decours de phénomènes douloureux paroxystiques.

Au cours de meningo-encephalite (NIEVZOROVA et Coll. BONARD JORNOD et MULLER cas XI - TSEITLIN -) il importe de souligner la dissociation albumino-cytologique notée par BERTRAND et BONNET au cours d'une encéphalite sub-aigue cachectisante.

Nous n'insisterons pas sur les perturbations observées lors des atteintes médullaires qui seront étudiées ultérieurement ; l'absence d'anomalies du liquide cephalo-rachidien doit cependant être soulignée dans le syndrome neuro-anémique mentionné par GERAUD et Coll., l'observation de quadriplegie régressive rapportée par GARLAND et MAHLOUDJI.

4 - Syndrome Méningé et Troubles psychiques :

- les perturbations du L.C.R. rarement observées au cours des états psychotiques chroniques (FESSEL et SOLOMON) apparurent précocement dans le cas I de MALAMUD et SAVER alors ou aucun symptome neurologique majeur ne fut relevé. Il existait cependant une hypercytose a 13 leucocytes, une albuminorachie a 0,47 g/l et une floculation de l'or colloïdal dans les 6 premiers tubes. Alors que la réaction de BORDET-WASSERMAN était positive dans le sang, elle demeura négative dans le L.C.R. Dans cette observation, l'étude anatomique confirma l'atteinte neurologique centrale.

- De même, HARVEY, SHULMAN et TUMULTY, nous l'avons vu, constatèrent des anomalies du L.C.R. en l'absence de symptomes neurologiques. Mais ces auteurs ne précisèrent pas l'état mental de ce sujet.

5 - Neuropathies périphériques.

- L'association des perturbations albumino-cytologiques demeure l'éventualité la plus fréquente. Cependant à mesure que les manifestations neurologiques périphériques du Lupus Erythémateux sont mieux connues des tableaux de Mononévrite, de multinévrite, plus rarement des tableaux de polyradiculo-nevrite avec dissociation albumino-cytologique ont été décrits. Bien qu'il ne soit pas dans notre propos au cours de cette étude d'envisager les manifestations neurologiques périphériques au cours de la Maladie Lupique. L'existence de perturbations du liquide cephalo-rachidien au cours de leur évolution nous amène à citer certaines de ces observations encore peu nombreuses où ces anomalies furent remarquables.

- SEDGWICK et VON HAGEN (1948) - 1 cas

- Déficit moteur discret mais généralisé. Prédominant à l'extrémité distale des membres supérieurs.

Troubles sensitifs : hypoesthesie tactile en gant ; aux membres inférieurs, à l'extrémité distale sans topographie précise.

- L.C.R. : Albuminorachie : 2,40 g/l - Cytologie : 3 lymphocutes

- Diagnostic du L.E.D. : par biopsie cutanée

- Pas d'autopsie.

- HEPTINSTALL et SOWRY (1952) 1 cas.

- Examen clinique : Déficit moteur des 4 membres à prédominance distale, areflexie ostéo-tendineuse. Discrète hypo-esthesie tactile aux mains, superficielle et profonde aux membres inférieurs.

- L.C.R. : Albuminorachie 1,20 g/l - 5 lymphocytes.

- Vérification anatomique : lésion inflammatoire d'une artériole nourricière d'un nerf périphérique. Atteinte des nerfs périphériques

- SIEKERT et CLARK (1955) 1 cas : N° III, cité par BAILEY et Coll. (cas V) .

- Déficit moteur du membre supérieur droit, troubles de la sensibilité à topographie radiculaire C8 - Paresthesie extrémité distale du Membre inférieur gauche.droit - Nystagmus horizontal droit. L'examen électrique confirme l'atteinte périphérique.

L.C.R. : Albuminorachie 2,70 g/l puis 5,35 g/l
7 élements au début puis cytologie normale.

Lésions anatomiques centrales et périphériques(étudiées dans la deuxième partie).

- HILL (1957) cas 31

- Tableau de "Neuropathie périphérique". Etude anatomique : lésions artériolaires diffuses intéressant la moelle et les nerfs périphériques.

- HART, GOLDING et MACKENZIE (1957) 1 cas.

Tableau de polynévrite des membres inférieurs apparu au cours d'un L.E.D. connu, après arrêt de la metacortandracine.

- GOLDBERG et CHITANONDH (1959) 1 cas

Tableau de Polyradiculonévrite des 4 membres, à rechutes.

L.C.R. : Albuminorachie 3,60 g/l - lésions des artères nourricières des nerfs sciatiques et du plexus brachial présentant des altérations dégénératives. Vertiges, nystagmus, hypo-excitabilité labyrinthique, diplopsie.

- BAILEY, SAYRE et CLARK (1956)

Cas I et II : Déficit moteur discret des 4 membres proximal puis distal - areflexie osteo-tendineuse. Troubles de la sensibilité profonde.

L.C.R. : Cas I Albuminorachie 2,40 g/l
Cas II Albuminorachie 1,50 g/l
3 lymphocytes
02 colloïdal : floculation dans 6 premières tubes

Etude anatomique :

Cas I : lésions artériolaires des nerfs ayant l'aspect de Périartérite Noueuse. Mais diagnostic de L.E.D. établi par mise en évidence de cellule L.E. dans sang et moelle osseuse. - Dégénérescence des racines postérieures et des nerfs .

Cas II : Dégénérescence des racines postérieures et des nerfs retrouvés.

- SCHEINBERG (1956) 1 cas

Déficit moteur distal des 4 membres, parésie du nerf moteur oculaire externe..

- DORSEY (1960) 1 cas

Polynévrite sévère sensitivo-motrice réversible.

- GARLAND et MAHLOUDJI (1962)

Cas III : Tableau de polyradiculo-névrite : paralysie flasque des

4 membres, parésie des sterno-cléido-mastoïdiens et des trapèzes. Troubles respiratoires.

Albuminorachie : 4,84 g/l.

4 lymphocytes

Régression rapide sous 150 mg A.C.T.H.

- GARGOUR, MAC GAFFEY, LOCKE, STEIN (1964)

neuropathie périphérique des membres inférieurs, céphalées, stase papillaire.

L.C.R. : hypertendu (21 cm d'eau)
aspect légèrement xanthochromique
4 lymphocytes
Albuminorachie 10 g/l
Electrophorèse : protéines totales 66 p. 100
alpha 1 globulines 2 p. 100
alpha 2 globulines 4 p. 100
béta-globulines 10 p. 100
gamma-globulines 17 p. 100

Traitement : Prednisone : 80 mg p. jour
Amélioration
L.C.R. : 6 mois après début traitement
Albuminorachie 6,30 g/l.

- TYRER (1965) 2 cas dont cas I repris dans notre étude (cas I)

Cas II : Polynévrite sensitivo-motrice des 4 membres. Guérison.

- LEWIS (1965) 1 cas.

Cas I : Polyradiculo-névrite sensitivo-motrice
L.C.R. : Albuminorachie 3,10 g/l.
Pas de cellules.
Guérison.

Cas d'ANDERSON cité par cet auteur :
Tableau identique avec
Albuminorachie normale. Guérison.

- J. LAPRESLE (1966) 1 cas.

Tableau de polyradiculo-névrite des 4 membres, prédominant aux extrémités avec amyotrophie nette.

L.C.R. : Albuminorachie : 0,80 puis 2,56 g/l.

Lymphocytes : 20.

Régression.

6 - Associations fortuites

- Il faut signaler enfin qu'un certain nombre d'autres affections qui s'extériorisent par des signes neurologiques constants ou éventuels peuvent être associées au lupus érythémateux systémique et responsables de manifestations méningées.

Des méningites d'origine bactérienne ou mycosique ont été observées par un certain nombre d'auteurs, notamment au cours de la thérapeutique corticoïde.

a - Méningite bactérienne

- Dans la statistique de LARSON (1961) elle constitue un facteur de mortalité dans 1,9 p. cent des 62 cas.

- Une méningite à pneumocoques a été notée par MARTEN et BLACBURN (1957).

- MUSUMECI (1963) a noté également à la phase terminale une méningite purulente dont l'agent n'a pas été précisé.

b - Les états septicémiques associés éventuellement à une méningite constituent également un facteur important de mortalité.

Ainsi :

- KLEMPERER (1941) signalait 1 cas sur 20.

- HARVEY et Coll. (1954) : 3 cas sur une série de 38 observations.
Fréquence 7,9 p. cent.

- LARSON : 4 cas sur 52 observations.
Fréquence 7,7 p. cent.

- DUBOIS (1963) 4 cas sur une série de 135.

La malade de PIPER (1953) mourut au cours d'une septicémie à staphylocoques.

SCHULZE et Coll. (1953), ROSENGARTEN et Coll. (1959) observèrent chacun une septicémie associée à une méningite à Listeria monocytogenes.

La mort d'un malade de BERRY et HODGES (cas IV) fut liée à une septicémie.

c - DUBOIS (1963) retrouva sur 135 cas mortels de maladie lupique 2 cas lors d'une méningite à Cryptococcus néoformans.

HARVEY et Coll. (1954), PARISER et Coll. (1961) avaient antérieurement rapporté chacun un cas analogue.

- GOLD et YAHR signalèrent une aspergillose responsable d'une méningo-encéphalite mortelle.

d - Zona

- DUBOIS (1964) observa la survenue d'un zona dans 3,2 p. cent des cas sur 520 observations de lupus érythémateux.

HASERICK (1955) avait insisté sur cette association. Il en rapporta 7 cas dont 6 apparus sous thérapeutique corticoïde (5,5 p. cent).

ANDREUCCI (1963) signala également un cas à la phase terminale d'une maladie lupique traitée par cortisone.

ooOoo

II - LES MANIFESTATIONS MEDULLAIRES

Les observations d'atteinte médullaire publiées dans la littérature demeurent très rares.

A - Tableaux de myélite aiguë

1 - Dans certains cas il s'agit de tableau de myélite transverse d'évolution favorable.

- GRANGER (1960) observa chez une malade de 25 ans qui deux ans auparavant avait présenté une monoparésie du membre supérieur gauche transitoire, une paraplégie flasque d'installation progressive précédée de paresthésies uni puis bilatérales, de douleurs dans la région lombaire et de fièvre. Il existait des troubles sensitifs à tous les modes jusqu'au niveau de D_2, une rétention urinaire. Il n'existait aucun blocage du L.C.R. avec albuminorachie à 1,52 g/l puis 1,82 g/l, une élévation des gamma-globulines, une floculation des réactions colloïdales dans les 9 premiers tubes. Découverte de cellules L.E. à la cinquième semaine. Après inefficacité de la corticothérapie la régression des troubles débuta à la dixième semaine sous association Prednisone-Chloroquine ; la malade devint apyrétique à partir de la treizième semaine alors que le déficit moteur avait disparu 7 mois après le début et que persistaient les cellules de HARGRAVES.

- MUSTATA et TRICA (1960) publièrent un cas de maladie lupique au cours de laquelle fut observée une paraplégie flasque d'installation rapide avec troubles sphinctériens, réaction méningée discrète (7 éléments, réaction de Pandy positive, albuminorachie non précisée). L'évolution fut totalement réversible au 80ème jour sous cortisone (200 mg p. jour).

2 - Dans d'autres éventualités, la régression des troubles demeure partielle. Ainsi :

- SIEKERT et CLARK (1955 cas II) observèrent une paraplégie flasque avec troubles sensitifs et incontinence sphinctérienne, installée en une semaine. Les symptômes neurologiques s'atténuèrent en 6 semaines en l'absence de thérapeutique corticoïde pour prendre deux ans plus tard date à

laquelle le diagnostic biologique de lupus érythémateux fut établi, les caractères d'une sclérose combinée de la moëlle.

- ARMAS-CRUZ (1958) rapporta un cas de paraplégie flasque apparue sous traitement cortisonique et d'évolution partiellement régressive.

3 - Une évolution rapidement mortelle fut signalée par PIPER (1953).

Chez une malade de 19 ans au cours d'une maladie lupique contrôlée par cortisone, une exposition solaire fut responsable d'une poussée évolutive sévère de l'affection avec hyperthermie, éruption cutanée en vespertilio et apparition d'un syndrome pyramidal inférieur gauche, une anesthésie en selle.

Les posologies de cortisone ne dépassèrent pas 75 mg par jour. La mort survint à la sixième semaine d'évolution au cours d'un état septicémique.

Les lésions anatomiques particulièrement importantes seront étudiées ultérieurement.

- Il faut rapprocher de ce cas une observation de DUBOIS (1953).

4 - Le tableau d'encéphalo-myélite aiguë de type LANDRY est exceptionnel.

Ainsi POLLINGHER, PINTILIE et KOROPITZER (1965) signalèrent chez un homme de 41 ans dont la maladie lupique, à manifestations articulaires dominantes, évoluait depuis 9 années, l'apparition d'une paraplégie flasque avec signe de Babinski bilatéral, troubles sensitifs objectifs et subjectifs (particulièrement intenses avec crises douloureuses abdominales aiguës), troubles sphinctériens, et manifestations méningées (liquide clair, hypertendu, 81 éléments, albuminorachie 0,40 g/l. Réaction de PANDY positive, B.W. négatif).

La recherche de cellule L.E. s'avéra positive au cours de l'évolution rapidement ascendante avec atteinte motrice des membres supérieurs, troubles de la phonation et de la déglutition, nystagmus vertical et mouvements choréiques.

B - Des syndromes médullaires ont été décrits au cours de la maladie lupique dans un contexte précis de perturbations hématologiques.

- GERAUD, RIBAUD et MASCOL (1964) rapportèrent à la société française de Neurologie une observation exceptionnelle d'un syndrome neuro-anémique associant des manifestations hématologiques (pancytopénie sans phénomènes purpuriques intercurrents) et un syndrome d'atteinte combinée des faisceaux pyramidaux et des cordons longs postérieurs, sans anomalie du liquide céphalo-rachidien. La maladie lupique ne fut reconnue qu'après positivité de la première recherche de cellules de HARGRAVES 10 mois plus tard. La thérapeutique par la cyanocobalamine et l'acide folique corrigeant l'anémie fut sans action sur les lignées blanche et plaquettaire ni sur les symptômes cliniques. La corticothérapie jointe à l'hydrochloroquine ne modifièrent en aucune manière les troubles neurologiques.

- L'observation de M.H. WEIL (1955) demeure plus discutable. A la troisième année d'un lupus érythémateux connu apparut un purpura thrombocytopénique fébrile puis un syndrome abdominal aigu au décours duquel fut constatée une paraplégie flasque avec troubles sensitifs remontant jusqu'en D_7 et d'évolution ascendante avec atteinte bulbaire.

La mort survint après une crise convulsive Bravais-Jacksonienne du membre supérieur gauche.

L'autopsie retrouva à côté des lésions viscérales caractéristiques de la maladie lupique, un hématome rétro-péritonéal important, un hématome sous-dural dans la région occipitale et à l'étage médullaire comprimant la moëlle de D_4 à L_3 ; celle-ci étant par ailleurs le siège de foyers hémorragiques et nécrotiques.

La recherche d'anticoagulants circulants ne fut pas pratiquée. La conjonction d'un état septicémique terminal atténue la spécificité lupique des manifestations neurologiques.

C - Enfin des tableaux de méningo-encéphalomyélite de pronostic variable ont été mentionnés.

- Les deux observations de GOLD et YAHR sont voisines par leurs caractères anatomo-cliniques.

Cas VIII : enfant de 6 ans. Apparition d'une quadriplégie spasmodique puis flasque associée à un syndrome méningé et à des crises convulsives généralisées, d'évolution mortelle en 5 mois 1/2.

Cas XII : enfant de 12 ans. Conjonction d'une paraplégie avec niveau lésionnel en D_5, d'un syndrome méningé franc et d'une comitialité de type grand mal. La mort survint 2 ans et demi après le début des signes neurologiques.

- VAN MELLE (1959) a également signalé chez une enfant de 15 ans une encéphalomyélite sub-aiguë cachectisante mortelle en 8 mois.

- A l'apposé VEJJAJIVA a rapporté un cas de méningo-encéphalomyélite inaugurant un lupus érythémateux disséminé, marqué par des troubles de conscience, un syndrome méningé clinique et biologique, un signe de Babinski bilatéral et une aréflexie ostéo-tendineuse des membres inférieurs d'évolution complètement régressive au quatorzième jour d'un traitement par la prednisone (60 mg p. jour).

ooOoo

D - LES MANIFESTATIONS OCULAIRES

Les localisations ophtalmologiques du Lupus Erythémateux Disséminé sont avant tout neuro-rétiniennes.

1°) Revue de la Littérature

- KEITH en 1922 décrivit au cours d'un Lupus Erythémateux Disséminé des exsudats blancs cotonneux à l'examen ophtalmoscopique, images qui furent retrouvées par LIBMAN et SACHS (1924) chez 3 malades :

- BERGMEISTER (1929) observa à l'occasion d'un cas de Maladie Lupique une hyperhémie papillaire associée à des exsudats cotonneux et un grand nombre de points blancs dans la région maculaire.

- GOLSTEIN et WEXLER (1932) décrivirent des lésions d'atrophie optique bilatérale avec altérations importantes des artères rétiniennes, difficiles à distinguer des veines, et prédominant dans l'intima et la média. Dans les zones d'atrophie la rétine était réduite à un tissu fibreux, ces lésions, non étendues à la choroïde, intéressaient également les nerfs optiques.

- ABRAMOWICZ et DULEWICZ (1933) constatèrent chez un malade outre des limites papillaires imprécises, de nombreuses taches punctiformes, brillantes dans la macula évoquant la "Rétinis guttata" décrite par DIMMER dans l'artériosclérose.

- SEMON et WOLFF (1933) constatèrent à la phase terminale d'une maladie lupique, des lésions de petite taille, rondes, blanches, saillantes près de la papille, mal limités.
L'examen histologique retrouva une infiltration de la choroïde par des cellules rondes et un exsudat inflammatoire sous-rétinien.

- BAEHR, KLEMPERER et SCHIFRIN (1935) observèrent 12 fois des lésions du fond d'oeil sur 23 cas de Lupus Erythémateux d'évolution mortelle. Il s'agissait d'hémorragies rétiniennes péri-vasculaires, d'exsudats cotonneux et plus rarement d'oedème péri-papillaire, lésions directement liées aux altérations des vaisseaux rétiniens.

- PILLAT (1935) sur 48 cas de Lupus Erythémateux chroniques observa chez 16 malades des lésions ressemblant aux tubercules choroïdiens tuberculeux.

3 malades présentèrent un Lupus Erythémateu : Aigu, des foyers choroïdiens blanchâtres apparurent au pôle postérieur. Il n'y eut pas d'études anatomiques.

- JARCHO (1936) retrouva des hémorragies, des exsudats cotonneux péri-vasculaires et un oedème papillaire au cours de Lupus Erythémateux d'évolution sévère.

- KURTZ (1938) à la phase terminale de cette affection, dans un cas, nota des nodules phlycténulaires conjonctivaux, à l'examen ophtalmoscopique des exsudats blancs pré-vasculaires, quelques hémorragies rétiniennes autour du pôle postérieur. La nature histologique des taches blanches cotonneuses "cotton-wool" fut alors précisée.

- KLAUDER et ELLIS (1939) à l'occasion d'un cas, insistèrent sur l'évolution des lésions : l'accentuation de la pâleur papillaire et la sclérose vasculaire progressive.

- La première étude anatomo-clinique importante fut effectuée par MAUMENEE à propos de 5 observations que nous étudierons ultérieurement.

- STEELE et FRY (1943) insistèrent sur l'oedème papillaire et la dilatation veineuse.

- KOCH et MAC GUIRE (1946), à l'occasion d'un cas purement clinique, soulignèrent, à côté des lésions déjà décrites, l'importance des lésions de périphlébite et surtout à la phase terminale l'atrophie optique, les thromboses vasculaires et la dégénérescence granuleuse de la rétine.

- WAGENER (1946) à l'occasion d'une revue générale des lésions neuro-rétinienne au cours du Lupus Erythémateux Disséminé, rapporta une observations anatomo-clinique avec thrombose de l'artère centrale de la rétine et hémorragies rétiniennes bilatérales, "pétéchiales à centre blanc".

- CORDES et AIKEN (1947) à côté des exsudats "cotton-wool", des hémorragies rétiniennes, d'un oedème papillaire et péri-papillaire, soulignèrent l'importance des atteintes artérielles (Thromboses partielles ou complètes) et veineuses (dilatations segmentaires).

L'étude histologique confirma les lésions artériolaires (dégénérescence sous-intimale, thromboses), l'importance des exsudats retrouvés dans toutes les couches rétiniennes à la différence des hémorragies uniquement présentes dans la couche des fibres nerveuses et la couche plexiforme interne. La choroïde présentait les mêmes altérations que celles rapportées par MAUMENEE. Il existait par ailleurs un oedème papillaire bilatéral, des lésions sous-intimales dans l'artère centrale de la rétine et surtout une atrophie parcellaire du nerf optique avec dégénérescence myélinique.

- La Publication de DOLLFUS (1950) constitua la première étude française des lésions neuro-rétiniennes de la Lupo-érythémato-viscérite maligne.

- COCHET (1951), dans sa thèse inspirée par DOLLFUS, à l'occasion de 3 cas insista sur les difficultés du diagnostic (cas I). L'efficacité éventuelle de la corticothérapie à l'égard des exsudats, de certaines hémorragies (cas II), la persistance des lésions oculaires pendant les phases de rémission de l'évolutivité lupique (cas III).

- Nous n'insisterons pas sur les publications de HOLLENHORST et HENDERSON (1951), SHEARN et PIROFSKY qui retrouvèrent les atteintes rétiniennes précédentes.

- AIELLO (1952) chez un enfant de 12 ans dont l'examen ophtalmoscopique avait révélé des exsudats cotonneux, des hémorragies ponctuées prédominant au pôle postérieur, un discret oedème rétinien, retrouva lors de l'étude anatomique des globes oculaires :

- des hémorragies nombreuses, de petite taille, fusiforme siègeant dans la couche des fibres optiques soulevant la limitante interne, déplaçant les couches profondes de la rétine vers la périphérie, les vaisseaux fréquemment entourés d'un infiltrat lymphocytaire ne présentaient pas de lésions pariétales ni thrombotiques.

Les autres régions des globes oculaires étaient normales.

- BELZ et THOREL (1953) notèrent un oedème péri-papillaire important associé à une dilatation veineuse. Cet oedème persista, isolé, non accompagné d'hémorragies ou d'exsudats.

- PAUFIQUE, J.L. BONNET et I. BONNET (1953) dans 2 observations purement cliniques retrouvèrent des lésions exsudatives dans les régions papillo-maculaires (cas I et II), quelques hémorragies spongieuses sus-maculaires avec dilatation veineuse modérée (cas I) sans oedème papillaire.

- BRIHAYE, VAN GEERSTRUYDEN DANIS et TOUSSAINT (1954) insistèrent à l'occasion de 2 cas anatomo-cliniques comparables sur :

- la corrélation entre l'apparition des images exsudatives et l'évolutivité de la Maladie Lupique.

- L'évolution cyclique de certains exsudats pouvant disparaître sans séquelle cicatricielle.

Dans les cas I, l'étude histologique retrouva dans la couche de fibres nerveuses des "cytoïd-bodies" groupés, une raréfaction cellulaire dans la couche ganglionnaire, des infiltrats de cellules mononucléées dans la choroïde et des lésions dégénératives sous-intiniales sans thrombose dans les artères rétiniennes et choroïdiennes.

- A la suite de MAUMENEE, CLIFTON et GREER (1955) à l'occasion de deux cas firent une étude anatomo-clinique remarquable.

- HARTMAN et MASSIN (1956) observèrent surtout des lésions exsudatives chez deux malades.

- BONARD, JORNOD et MULLER (1957) notèrent un oedème gélatineux du pôle postérieur associé à un décollement rétinien exsudatif (cas II), un foyer d'exsudats blanc (cas III), une épisclérite (cas VI).

- MOSQERA (1958) souligna la réversibilité de certaines lésions initiales sous corticothérapie : hémorragies limitées, altérations vasculaires et papillaires dans 4 cas sur 9 observations.

- MAJOLIER (1959), dans sa thèse, étudia 3 observations de rétinopathie lupique, souligne par contre l'inefficacité de la thérapeutique corticoïde sur les exsudats qui possèderaient un cycle évolutif propre, insista sur la fréquence de découverte de cette rétinopathie lors d'examen systématique, son absence de spécificité et les difficiles problèmes de diagnostic posés dans les "formes de passage" avec d'autres collagénoses, notamment la péri-artérite noueuse, la sclérodermie (2 cas), la dermatomyosite.

- ARON-ROSA (1962) dans sa thèse rapporta 6 observations de Lupus Erythémateux Disséminé avec manifestations ophtalmologiques. Les exsudats dysoriques furent constatés dans 3 cas (I, II, III) associés ou non à des modifications vasculaires rétiniennes (I, IV). Il existait une atteinte veineuse rétino-choroïdienne dans un cas (VI). Dans le cas II, la rétinopathie dysorique coëxistait avec une rétinopathie hypertensive.

- ASHTON et HARRY (1963) précisèrent en microscopie électronique l'origine des "cytoïd-bodies" à partir de fibres nerveuses.

- SERVI et RESTIVO (1964) au cours d'un Lupus Erythémateux avec anémie hémolytique par auto-anticorps, manifestations cutanées atypiques paralysie faciale périphérique unilatérale, signalèrent une amaurose bilatérale brutale. Il existait une atrophie optique avec thrombose de l'artère centrale de la rétine coëxistant avec de nombreuses hémorragies rétiniennes au pôle postérieur.

- DE SEZE, KAHN, AUVERT et SOLNICA (1964) observèrent une amaurose unilatérale brutale totale par névrite optique au cours d'une maladie lupique méconnue.
Deux ans plus tard, après une exposition prolongée au soleil, fut notée une éruption en vespertilio, et une amblyopie du côté opposé avec rétrécissement du champ visuel. Les troubles, régressifs dès le quatrième jour sous corticothérapie (hémisuccinate d'hydrocortisone par voie veineuse, 100 mg. Prednisone 30 mg.) disparurent quinze jours après le début.

2°) Caractéristiques cliniques

Les altérations rétiniennes demeurent les manifestations oculaires les plus fréquentes.

Ainsi chez l'adulte :

- SESSAR (1952) On observa dans 29 % des cas (13 malades sur 44)
- HARVEY, SHULMAN et TUMULTY (1954) dans 25 % des cas (26 malades sur 105)

- ARMAS-CRUZ (1958) dans la série de 108 observations releva :

- des exsudats "cotton-wool" dans 16,6 % des cas
- une hyperhémie papillaire avec dilatation veineuse dans 9 % des cas
- un oedème rétinien dans 7,6 % des cas
- un oedème papillaire dans 1,8 % des cas
- des hémorragies péri-papillaires dans 2,7 %.
- DUBOIS et TUFFANELLI (1964) relevèrent des exsudats duveteux dans 9,6 % des hémorragies dans 13,5 %. L'atteinte de l'uvée ne dépasse pas 0,8 % des cas sur une série de 520 cas.

Chez l'enfant, ROYER (1962) sur 82 cas de la littérature les retrouva dans 7 cas soit une fréquence de 9 %

I - LES MANIFESTATIONS RETINIENNES MAJEURES CONSISTENT EN EXSUDATS ET HEMORRAGIES

1°) Les exsudats superficiels constituent la "Rétinopathie Dysorique".

Leur latence clinique est remarquable et leur découverte résulte d'examen ophtalmoscopique systématique.

Leur aspect est caractéristique : ils apparaissent sous forme de "taches blanches sur la rétine", peu nombreux 2 à 3 en moyenne, rarement supérieure à 10. Ils siègent le plus fréquemment au pôle postérieure (MAUMENEE ; AIELLO ; HARTMAN et MASSIN), bilatéraux mais à prédominance unilatérale fréquente. Leur morphologie est variable. De petite taille, ils ne dépassent pas le diamètre papillaire.

- Leur forme varie, souvent arrondie parfois polygonale, plus ou moins allongée (HARTMAN et MASSIN).

- De couleur blanche brillante, leur limite irrégulière parfois effilochée leur confère un aspect cotonneux d'où leur nom de "Cotton-WOOL" donnés par les auteurs anglo-saxons. Cette teinte d'un blanc nacré est caractéristique et permet de les différencier d'autres lésions exsudatives rétiniennes plus ternes, notamment les exsudats de la rétinopathie hypertensive qui leur sont parfois associés (ARON-ROSA cas II). Pour HARTMAN et MASSIN cette teinte est voisine de certaines tumeurs rétiniennes, du gliome notamment.

- Leur siège constitue leur deuxième caractéristique : superficiels, ils recouvrent les vaisseaux rétiniens qui paraissent en certains cas s'échapper de l'exsudat (JARCHO).

- Leur évolution est cyclique ; ils apparaissent lors des phases évolutives de la Maladie Lupique, contemporains de l'élévation thermique, des manifestations cutanées, articulaire ou neuro-psychiatriques (MAUMENEE). Ils semblent ensuite posséder une évolution propre ; stables pendant une période variable de quelques semaines à quelques mois, leur teinte se modifie ensuite, devient plus terne, blanc-jaunâtre et leurs bords plus irréguliers ; leur taille régresse, les plus grands exsudats peuvent se fragmenter. Ils disparaissent sans laisser de lésions rétiniennes cicatricielles (BRIHAYE).
Cette disparition semble coïncider avec l'amélioration de l'état général (HARTMAN et MASSIN cas I) ; Leur nouvelle apparition coïncidera avec une nouvelle évolutivité du Lupus Erythémateux.

- Ces nodules dysoriques ne possèdent cependant aucune spécificité puisqu'ils sont également observés au cours d'autres collagénoses (dermatomyosite sclérodermie) et d'autres affections : maladies infectieuses (endocardite d'Osler, septicémies, phlébites, infection broncho-pulmonaires suppurées, pneumonies à virus, fièvre typhoïde où le "nodule dysorique correspond à l'ancienne rétinite septique de ROTH") maladies cachectisantes, insuffisance hépatique sévère, anémie sévère, leucoses, maladie d'Hodgkin, néoplasies malignes, néphropathies chroniques, diabète (ARON-ROSA).

2°) Des exsudats profonds ont été décrits par COCHET. De couleur plus terne, rétro-vasculaires, situées dans les couches externes de la rétine et dans la choroïde, ils peuvent "par confluence conférer à la rétine un aspect de brouillard diffus légèrement pommelé". (COCHET).

3°) Les hémorragies, moins fréquentes sont d'aspect variable : ponctué (ABRAMOWICZ et DULEWICZ, AIELLO), pétéchial à centre blanc (WAGENER), en flammèches (MALAMUD et SAVER) ou limité (MOSQUERA) ou en plages plus importantes. Elles sont superficielles, au voisinage des vaisseaux et des exsudats (BAEHR, KLEMPERER et SCHIFRIN) ou sans rapport avec eux (MAUMENEE).

4°) Les altérations vasculaires pariétales sont également retrouvées : artères de calibre irrégulier, parfois micro-anévrysmes (HARVEY-SHULMAN et TUMULTY ; COWAN), d'aspect parfois blanchâtre, scléreux (GOLSTEIN et WEXLER ; KLAUDER et ELLIS).

- Les veines sont parfois dilatées (STEELE et FRY ; BELZ et THOREL ; PAUFIQUE et BONNET) avec lésions de périphlébite (KOCH et MAC GUIRE).

- Quelquefois ces altérations coëxistent avec une rétinopathie hypertensive typique (CORDES et AIKEN ; ARON-ROSA), une thrombose de l'artère centrale de la rétine (WAGENER ; SERVI et RESTIVO).

5°) La rétine peut être le siège d'autres lésions :

- oedème rétinien : le plus souvent péri-papillaire (BAEHR, ARMAS-CRUZ)

- hyperhémie papillaire (BERGMEISTER)

- oedème papillaire franc : (JARCHO - STEELE et FRY - CORDES et AIKEN - MAUMENEE - JESSAR - HARVEY et Coll. - ARMAS-CRUZ - GARGOUR et Coll. - GOLD et YAHR cas X et XI chez l'enfant).

- Atrophie rétinienne, partielle, en secteur dans la majorité des cas laissant apparaître le réseau vasculaire choroïdien ou globale (GOLSTEIN et WEXLER ; MACRAE et O'REILLYS),

- atrophie rétinienne granuleuse (KOCH et MAC GUIRE)

- Décollement rétinien plus rarement (CLIFTON et GREER ; BONARD, JORNOD et MULLER.)

En conclusion, les lésions rétiniennes sont par ordre de fréquence :

- les exsudats cotonneux
- les hémorragies rétiniennes superficielles (plus fréquemment observées que les exsudats selon DUBOIS),
- hyperhémie papillaire avec flou périphérique,
- les altérations pariétales des vaisseaux.

II - Nous n'insisterons pas sur les autres lésions oculaires qui sortent du cadre de notre étude.

- Les atteintes palpébrales sont liées aux lésions cutanées caractéristiques du Lupus Erythémateux Disséminé.

- Les atteintes conjonctivales sont fréquentes (10,3 % des cas selon DUBOIS) soit érosives compliquant les lésions cutanées, nodulaires, phlycténulaires (KURTZ).

- Uvéite dans 0,8 % des cas (DUBOIS)

- atteinte de la sclérotique : les sclérites nodulaires sont plus fréquentes que les scléromalacies (ARON-ROSA).

EN CONCLUSION : les manifestations rétiniennes sont par ordre de fréquence :

- les exsudats cotonneux superficiels

- les hémorragies rétiniennes (plus fréquemment observées cependant que les exsudats dans la récente statistique de DUBOIS;

- L'oedème rétinien péri-papillaire,

- L'oedème papillaire, les altérations pariétales des vaisseaux sont plus inconstantes et l'atrophie optique exceptionnelle.

Bien que caractéristiques du Lupus Erythémateux Disséminé ces altérations notamment les exsudats ne sont pas spécifiques. Elles ne possèdent qu'une valeur d'orientation diagnostic.

Pour MAJOLIER, elles ne peuvent être considérées comme des éléments à valeurs pronostic car, bien que liées à la gravité de la Maladie, les lésions exsudatives ont un cycle évolutif propre. Cette opinion demeure cependant discutée, pour COCHET pour HARTMAN et MASSIN, leur apparition, leur évolution semblent parallèle à l'évolutivité de la Maladie Lupique elle-même, ce qui souligne l'intérêt de la thérapeutique corticoïde.

oOo

DEUXIEME PARTIE

ETUDE ANATOMIQUE

PLAN DE LA DEUXIEME PARTIE

I - SYSTEMATISATION DES LESIONS DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE

A) Le concept des Maladies du Collagène

B) Les altérations des substances conjonctives inter-cellulaires : la dégénérescence fibrinoïde.

1) Caractères histo-chimiques de la substance fibrinoïde

2) Caractères morphologiques des lésions intercellulaires

a) La substance fondamentale

1) la turgescence fibrinoïde

2) la dégénérescence fibrinoïde

b) Les autres éléments figures de la substance fondamentale.

C - La réaction cellulaire et topographie des lésions.

1) Généralités

2) Caractères particuliers des lésions du Lupus Erythémateux Disséminé.

a) Topographie des lésions intercellulaires

b) L'atteinte nucléaire

1) corps hématoxylique de Gross

2) cellules de Hargraves

D) Le mécanisme physio-pathologique des lésions dans le Lupus Erythémateux Disséminé.

1) Réaction immunitaire humorale

2) Réaction immunitaire dite d'immunité retardée.

II - LESIONS NEUROLOGIQUES CENTRALES AU COURS DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE

A - Etude préliminaire des observations anatomiques publiées

1) Lésions encéphaliques et méningées

a) lésions cérébro-méningées

b) lésions cérébelleuses associées aux précédentes

2) Lésions médullaires

3) Lésions diffuses méningo-encéphalo-médullaires

4) Lésions neuro-rétiniennes.

B - Systématisation des lésions neurologiques centrales.

I - SYSTEMATISATION DES LESIONS DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE

Les lésions observées au cours du Lupus Erythémateux Systémique présentent deux caractéristiques fondamentales :

1) l'atteinte du tissu conjonctif dont l'élément prédominant est la "dégénérescence fibrinoïde" à topographie essentiellement vasculaire sous-endothéliale, réalisant une endothélio-capillarité disséminée dans tous les organes. Les lésions sous-mésothéliales sont plus rares.

2) Des altérations spécifiques, d'origine nucléaire, les CORPS HEMATOXYLIQUES de GROSS et in vitro la cellule de HARGRAVES.

Nous étudierons successivement ces deux ordres de faits avant d'envisager leur signification immunologique.

A - LE CONCEPT DES MALADIES DU COLLAGENE

L'étude anatomique du Lupus Erythémateux Disséminé est inséparable de l'origine du concept des Maladies du Collagène.

KLEMPERER, POLLACK et BAEHR en 1941 dans leur étude anatomo-clinique du Lupus Erythémateux Disséminé avaient noté l'atteinte de nombreux organes et appareils, et principalement les téguments, les reins, le coeur, les espaces conjonctifs médiastinaux et rétro-péritonéaux. Les lésions se caractérisaient par un ensemble de caractères communs : une modification de la substance intercellulaire du tissu conjonctif, une atteinte de la trame collagène et des petits vaisseaux, leur indépendance des lésions cellulaires, l'altération la plus remarquable étant la dégénérescence fibrinoïde connue depuis NEUMAN et rencontrée dans divers états pathologiques.

Ces auteurs, rapprochant ces constatations des altérations diffuses du collagène rencontrées dans la sclérodermie, émirent l'avis que le Lupus Erythémateux Disséminé et la sclérodermie représentaient des affections dont l'expression anatomique essentielle, primitive et unique, à l'origine de toutes les autres, était une altération de la substance intercellulaire du mésenchyme,

ces affections représentant l'une et l'autre une "maladie diffuse du collagène".

Ainsi était formulée non une doctrine pathogénique de ces deux affections, mais la reconnaissance d'une pathologie du milieu intercellulaire à côté de la pathologie cellulaire créée par VIRCHOW.

Si le vocable nouvellement exprimé de maladie diffuse du collagène devait être appelé à une aussi grande fortune, "l'idée qui l'avait engendré dans l'esprit de ses créateurs ne l'était pas. Elle correspondait à un grand mouvement de recherches qu'elle vint cristalliser" (DELARUE) et dans lequel l'école française avait occupé la première place. C'est en France, en effet, qu'était née l'idée d'une pathologie intercellulaire à la suite des premières études de DOMINICI, RENAUT, NAGEOTTE, puis de PAUTRIER, LERICHE et POLICARD.

PAUTRIER (1941) dans un mémoire sur la "Pathologie du collagène et de l'élastine" dans certaines affections cutanées soulignait les altérations physico-chimiques de la substance fondamentale et posait le problème d'une pathologie du tissu conjonctif qu'il concevait "non comme une masse morte mais comme le plus malléable, le plus transformable, le plus ductile de l'organisme."

Ainsi le concept de maladie du collagène exprimant une atteinte exclusive d'une forme tissulaire et dans celle-ci l'altération élective des substances intercellulaires, ne représente pas un phénomène historique nouveau et correspond à des notions antérieures bien établies.

En effet, la lésion essentielle, la dégénérescence fibrinoïde du collagène, a été décrite par NEUMAN en 1880. Elle constitue "une atteinte de la substance fondamentale qui prend un aspect homogène, éosinophile, relativement acellulaire, réfringente, possédant quelques affinités tinctoriales avec la fibrine." La présente de noyaux démontrant pour cet auteur qu'il s'agit d'une lésion dégénérative et non de fibrine exsudée.

NEUMAN l'avait observée dans les inflammations des surfaces séreuses, muqueuses, synoviale et endothéliale.

Ultérieurement, elle fut retrouvée :

- Selon une topographie focale dans les hygromas (RICKER 1901), à la base des ulcères peptiques (ASKANAZY 1921), le phénomène d'ARTHUS (GERLACH

1924), le placenta (GROSSER 1925), les altérations dégénératives des tendons DELARUE 1955).

- Selon un mode systématisé dans un certain nombre d'affections. En 1929 TALALAJEW souligna qu'un "oedème mucineux" des fibres collagènes, proche de la dégénérescence fibrinoïde, constitue la lésion fondamentale du rhumatisme articulaire aigu considéré depuis ASCHOFF comme étant avant tout vasculaire et cellulaire.

KLINGE (1933), insistant sur la dégénérescence fibrinoïde dans le myocarde et au voisinage des articulations, préféra donner à cette altération le nom de "tuméfaction fibrinoïde" devant la persistance au sein des lésions des fibrilles collagènes dissociées par une substance réfringente.

La dégénérescence fibrinoïde fut également notée dans la périartérite noueuse (GRUBER 1927), la sclérodermie (Mac CALLUM 1926 - MASUGI et YA-SHU 1938, POLLACK 1940). La thrombo-angeite oblitérante (JÄGER 1932), l'hypertension maligne (SCHÜRMANN et Mac MAHON).

- Elle fut obtenue au cours de certains processus expérimentaux : les inflammations allergiques (GERLACH 1923), L'hyperhémie passive prolongée (HENSCHEN 1926), certaines infections bactériennes aiguës (SCHOSNIG 1932). Lors de sensibilisation par des protéines étrangères (KLINGE et VAUBEL), l'hypotension orthostatique (MESSEN 1937), la maladie du sérum (CLARK et KAPLAN 1937), après administration de désoxycorticostérone à hautes doses (SELYE, 1946).

- Sa signification fut l'objet de nombreuses théories, successivement attribuée à la précipitation de fibrine ou de protéines d'origine sanguine (CLARK, GRAEF et CHASIS 1936 - MEESEN 1937), à la nécrose du collagène (KLINGE 1933, BAHRMANN 1937), à la coagulation de la substance fondamentale (KLEMPERER 1941) ou à la combinaison de ces phénomènes entre eux.

Dans cet ensemble de faits divergents et malgré l'existence de dégénérescence fibrinoïde dans des circonstances où l'allergie n'est pas en cause, à la suite de RÖSSLE et ROULET (1933-1936), la dégénérescence fibrinoïde fut considérée comme une des caractéristiques de l'inflammation "hypergique" et un certain nombre d'affections groupées dans ce cadre parmi lesquelles le rhumatisme articulaire aigu, la périartérite noueuse, les dermatomyosites, la thrombo-angéite oblitérante, l'hypertension artérielle maligne

et même la sclérodermie et le Lupus Erythémateux Disséminé (STOCKES 1922 - FOX - TEILUM).

Dès lors, le concept de maladies diffuses du collagène ne groupant initialement que le Lupus Erythémateux Disséminé et les sclérodermies réunis par KLEMPERER seulement par analogie morphologique sans considération étiopathogénique, devait voir malgré les critiques de cet auteur son cadre s'étendre à des affections les plus diverses où l'altération fibrinoïde avait été également observée, et devenir synonyme de maladies diffuses du tissu conjonctif.

- D'autres critiques devaient être formulées à l'égard de la signification de la substance fibrinoïde elle-même qui n'apparaîtrait plus comme le phénomène primitif.

Ainsi déjà YARDUMIAN et KLEINERMAN avaient insisté sur l'importance des lésions vasculaires qui pourraient être le facteur responsable de lésions mésenchymateuses secondaires, anoxiques.

Mais surtout les travaux immunologiques modernes ont amené à considérer la substance fibrinoïde, non plus comme le dénominateur commun des "collagénoses" et résultant d'un métamorphisme de la substance fondamentale, mais comme directement liée à des perturbations globuliniques sériques et à la précipitation de fibrinogène dans les espaces intercellulaires.

B - LES ALTERATIONS DES SUBSTANCES CONJONCTIVES INTERCELLULAIRES : LA DEGENERESCENCE FIBRINOIDE

Quelles que soient les conceptions pathogéniques actuelles de la dégénérescence fibrinoïde, celle-ci constitue la lésion fondamentale.

1) Caractères histo-chimiques de la substance fibrinoïde

a) L'atteinte des substances conjonctives intercellulaires est objectivée par la coloration à l'hématéine-éosine-safran qui fait apparaître des plages homogènes réfringentes rouges. Ce fait est remarquable car cette coloration est également celle de la fibrine.

b) Plus précisément, la dégénérescence fibrinoïde se caractérise par une modification de l'aspect du collagène à l'égard de ses colorations spécifiques :

- Alors que la coloration normale est verte ou bleue par le trichrome de Masson, le tissu conjonctif prend une teinte rouge.
- Il apparaît
  - en rouge par le safran au lieu d'être coloré en jaune
  - en rouge par le Mallory-orange G au lieu de prendre une teinte bleue
  - en jaune par le Van Gieson au lieu d'une coloration rouge.

c) Une augmentation des Mucopolysaccharides est mise en évidence par

- la diminution ou la disparition du phénomène de métachromasie au bleu de toluidine : la coloration du tissu conjonctif devient rose au lieu d'être violette.

Or le phénomène de métachromasie, c'est-à-dire la coloration violette de la substance fondamentale par le bleu de toluidine caractérise la substance fondamentale polymérisée. "Ce phénomène diminue ou disparaît soit in vivo, soit in vitro sous l'influence d'enzymes dépolymérisants de la classe des mucinases (hyaluronidase, collagénase), de la salive ou des diverses diastases d'activité protéolytiques" (DE BRUX).

- La coloration rouge violette par la fuchsine basique ou réactif de Schiff, après oxydation des groupements 1-2 glycols des polysaccharides par l'acide périodique (Mac MANUS 1946 - LILLIE 1948 - HOTCHKISS 1948).

De telles réactions témoignent d'une altération de la substance fondamentale qui résulte de deux processus :

- la libération à partir des complexes mucoprotéiques des (GERSH et CATCHPOLE, ALTSCHULLER et ANGEVINE) et notamment des mucopolysaccharides acides dépolymérisés : l'acide hyaluronique polymère à longue chaîne de l'acide N. acétylglucosamine et de l'acide glycuronique, et son isomère l'acide chondroïtine.

- A l'opposé, les polysaccharides dont le groupement glycol est estérifié par l'acide sulfurique ne réagissent pas : c'est le cas de l'acide chondroïtine-sulfurique et de l'héparine.

- L'apparition des mucopolysaccharides acides correspond à la lésion primitive : la dégénérescence de la substance fondamentale.

DELARUE, PAYEN et ROUSSEL dans leurs études de la dégénérescence fibrinoïde observée dans les pseudo-kystes synoviaux et dans les altérations dégénératives des tendons, ont souligné la présence dans les lésions fibrinoïdes du tissu conjonctif de mucopolysaccharides de type varié, "allant des mucopolysaccharides à fonction acide très forte, du type des sulfomucopolysaccharides, aux mucopolysaccharides neutres."

- L'augmentation notable des mucopolysaccharides se double d'une conséquence physio-pathologique fondamentale : l'augmentation de la perméabilité tissulaire.

- La précipitation des mucopolysaccharides acides par une protéine alcaline (ALTSHULLER et ANGEVINE 1949) fut étudiée par la réaction de SAGAGUCHI modifiée par WEBER (1930) et SERRA (1946). En effet "la réaction de Schiff n'est pas spécifique des polysaccharides" (LISON 1953). Les protéines par leur groupement hydroxy-aminé peuvent aussi réagir avec la fuchsine basique, en milieu acide et en présence de SO_2 naissant.

Ces protéines résultent de la nécrose tissulaire rencontrée fréquemment dans les lésions artériolaires glomérulaires, ganglionnaires et spléniques (GUEFT et LAUFER, 1954), du Lupus Erythémateux, précisément dans les zones où est retrouvée la substance fibrinoïde.

Ces protéines pourraient être aussi d'origine sanguine, parmi lesquelles le fibrinogène (PAPPAS, ROSS et THOMAS, 1958). A la suite des travaux de COONS, de MELLORS, de GITLIN, de VAZQUEZ et DIXON, par la technique des anticorps fluorescents, certains auteurs dont DE BRUX pensent que la "fibrinoïde", substance insoluble contenant des alpha- et gamma-globulines ne résulterait pas d'un métamorphisme de la substance faondamentale, mais de la précipitation de fibrinogène. Et même GODMAN, DEITSCH et KLEMPERER (1956) puis GUEFT (1957), étudiant les corps hématoxyliques de GROSS et les corps rouges de MONTGOMERY et PRUNIERAS en lumière fluorescente et en microscopie électronique, ont discuté l'origine plasmatique de leur matériel protéique qui pourrait peut-être même être la fibrine.

Ainsi la dégénérescence fibrinoïde caractérisée par certaines anomalies tinctoriales, constituerait pour certains un trouble physico-chimique des mucopolysaccharides qui, primitivement unis à des protéines, subissent une dépolymérisation tandis que pour d'autres elle serait avant tout constituée par un simple dépôt.

2) Caractères morphologiques des lésions intercellulaires.

Les altérations intercellulaires intéressent la substance fondamentale et certains éléments figurés.

a) La substance fondamentale

1) La turgescence fibrinoïde

La substance fondamentale, ciment intercellulaire ou "Ground substance", normalement invisible, devient homogène et éosinophile au point que les fibres collagènes prennent un aspect épaissi, rigide, régringent (RICH, VOISIN et BANG 1953) et une teinte plus foncée. Les affinités tinctoriales n'existent plus. Cet aspect correspond à la turgescence fibrinoïde décrite par KLINGE et VAUBEL (1933)

2) La dégénérescence fibrinoïde

Puis les fibrilles du collagène présentent une structure granuleuse. La striation transversale périodique et les striations intra-périodiques des protofibrilles disparaissent au microscope électronique. Ces fibrilles élémentaires se fragmentent et se désintègrent. Le stade de dégénérescence fibrinoïde est alors atteint. Le trouble est donc tinctorial et morphologique.

b) Les autres éléments figurés de la substance fondamentale peuvent également être atteints :

- Les structures élastiques sont altérées, leurs caractères tinctoriaux modifiés : la coloration à l'orcéine les fait apparaître gris bleu au lieu de leur teinte normale gris chamois.

- Les éventuelles altérations de la trame de réticuline sont mal connues.

C - LA REACTION CELLULAIRE - TOPOGRAPHIE DES LESIONS

1) Généralités

Dénominateur commun des "collagénoses", l'altération fibrinoïde du collagène est variable dans sa localisation et son intensité selon l'affection considérée. Il en est de même de la réaction inflammatoire périphérique.

a) RICH (1947) a insisté sur l'existence de lésions d'aspect identiques communes à certaines collagénoses : ainsi les végétations endocardites mitrales, les nodules d'Aschoff, la dégénérescence fibrinoïde épicardique au cours du rhumatisme articulaire aigu et du Lupus Erythémateux Disséminé; les nodules sous-cutanés de dégénérescence fibrinoïde dans la polyarthrite rhumatoïde et le R.A.A.; l'atteinte du tissu interstitiel myocardique dans le rhumatisme articulaire aigu, la périartérite noueuse et le Lupus Erythémateux Disséminé.

b) Il n'en demeure pas moins que les caractéristiques de la réaction cellulaire inflammatoire périphérique jointe à la topographie des lésions prédominant sur certains organes permettent de différencier les "collagénoses" entre elles.

. Ainsi dans le rhumatisme articulaire aigu, la dégénérescence fibrinoïde est nodulaire et disséminée, évolue par poussées successives dans le tissu conjonctif des synoviales, des valvules cardiaques, des alvéoles pulmonaires, et dans les parois des petits vaisseaux. La réaction cellulaire histio-monocytaire est nodulaire et d'apparition relativement tardive (sixième semaine) et persistant plusieurs mois (sixième mois).

. Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'atteinte fibrinoïde intéresse le tissu conjonctif des synoviales, des tendons, des capsules articulaires et des artérioles. Le granulome inflammatoire est histiocytaire, fibroblastique, s'accompagne d'une angiogénèse importante et évolue vers la fibrose.

. Dans la périartérite noueuse, la nécrose fibrinoïde a une topographie vasculaire intéressant petites artères et artérioles (Reins 80 % - coeur 70 % - foie 65 % - poumon et mésentère 30 % - pancréas 25 % - système nerveux central 10 % des cas). Les lésions sont nodulaires, étagées en chapelet, évoluant dans chaque vaisseau pour leur propre compte. La nécrose fibrinoïde apparaît dans la partie interne de la media, parfois dans la couche sous-endothéliale accompagnée de turgescence endothéliale, voire de thrombose d'origine pariétale. Le granulome inflammatoire polymorphe fait de mononucléaires mais surtout de polynucléaires éosinophiles réalise une panartérite avec atteinte périphérique prédominante. A la phase de réparation cicatricielle, après les modifications du granulome inflammatoire fait de lymphocytes et de fibroblastes, apparaît une organisation fibreuse des lésions avec fibres

de collagène et néovaisseaux, remaniant également le thrombus parfois reperméabilisé.

. Dans la sclérodermie, les lésions à prédominance dermique évoluent vers la formation de faisceaux fibreux, tassés, parallèles à l'épiderme, amarrés par des trousseaux fibreux au plan aponévrotique sous-jacent. Les artérioles rares sont le siège de graves altérations avec hyperplasie intimale aboutissant à la thrombose. Les lésions sont retrouvées dans les muscles, exceptionnellement dans les viscères.

. Dans le Lupus Erythémateux Disséminé, les lésions sont essentiellement vasculaires sous-endothéliale (KLEMPERER 1941) et aussi sous-métholiale.

La discrétion, voire l'absence de réaction cellulaire en périphérie des altérations fibrinoïdes est remarquable. La raison de ce fait est encore mal connue. Cependant, dans le myocarde de Lupique peut être observé un infiltrat nodulaire caractéristique du nodule d'Aschoff non spécifique du rhumatisme articulaire aigu.

Deux faits témoins de l'atteinte nucléaire sont cependant caractéristiques du Lupus Erythémateux Disséminé :

- les corps hématoxyliques de GROSS
- la cellule de HARGRAVES.

Nous étudierons ces deux types d'altérations, après avoir précisé la topographie des lésions intercellulaires.

2) Caractères particuliers des lésions du Lupus Erythémateux Disséminé.

a) Topographie des lésions intercellulaires

Un caractère remarquable des modifications physico-chimiques du tissu connectif est sa topographie particulière, avant tout vasculaire et sous-endothéliale.

Leur localisation peut être aussi sous-mésothéliale.

Nous les envisagerons successivement.

1) Les lésions vasculaires

Il est réalisé avant tout une endothélio-capillarité généralisée, étudiée par GROSS et KLEMPERER et retrouvée dans tous les organes.

Ces altérations des parois vasculaires aboutiront à l'obstruction complète de la lumière.

a) Dans un premier temps, le tissu conjonctif de la paroi se transforme en une "substance homogène, éosinophile dans la partie la plus interne de l'intima (zone sous-endothéliale), entre les fibres musculaires de la média et dans l'adventice. Il s'y associe souvent une prolifération de fibroblastes", entraînant un épaississement de la paroi avec obstruction plus ou moins complète de la lumière.

b) Dans un deuxième temps : cette substance éosinophile de turgescence fibrinoïde subit une dégénérescence de plus en plus marquée avec altération des fibroblastes dont le noyau se picnose. Puis le tissu conjonctif riche en collagène qui repoussait l'endothélium dégénère tandis que les cellules endothéliales altérées disparaissent. "Les soi-disant thrombi vasculaires de GROSS ne sont donc en fait que le résultat d'une hyperplasie et d'une altération dégénérative du tissu conjonctif de la paroi vasculaire." (MUSSINI-MONTPELLIER et STREIT).

c) A un stade ultérieur, le caractère aigu des lésions s'atténue et disparaît. Le tissu conjonctif se réorganise, des fibres de collagène safranophiles apparaissent. Des images de reperméabilisation ("channeled vessels de GROSS) peuvent être observées.

Ces phénomènes sont observés principalement dans les artérioles et les artères de petit calibre, mais aussi dans "les capillaires et les veines qui s'entourent d'un anneau de collagène en dégénérescence" (MUSSINI-MONTPELLIER et STREIT).

Cette atteinte vasculaire s'intégrant dans les lésions décrites pour le tissu conjonctif en général, est retrouvée dans tous les viscères : le rein où elles sont prédominantes, le foie, le pancréas, la rate, les ovaires, le myocarde, les poumons, et le système nerveux central : cerveau, artérioles méningées, cervelet et moelle.

. Dans le rein : les lésions sont avant tout glomérulaires (anses du floculus) avec épaississement en "fer forgé" de la membrane basale (WIRE-LOOPS; KLEMPERER, BAEHR et SCHIFFRIN) avec dépôts fibrinoïdes intermembrano-épithéliaux. Les thrombi hyalins de mêmes réactions tinctoriales que les "WIRE-LOOPS" sont des masses homogènes faisant hernie ou au contraire libres dans l'anse du floculus, représenteraient le stade d'évolution ultime des "WIRE-LOOPS".

- La fibrose du glomérule peut succéder à sa dégénérescence fibrinoïde complète.

A côté de ces lésions glomérulaires, MATOSSY-RAYMOND (1957) a montré l'atteinte d'autres vaisseaux du parenchyme rénal "depuis la base des pyramides de Malpighi jusqu'à la région sous-capsulaire. Les lésions prédominent dans la zone sous-capsulaire où elles sont les plus anciennes. Les lésions récentes sont plus profondes. La zone profonde correspondant aux artères arquées est relativement intacte". "Ces lésions siègent aussi dans les artères interlobaires où elles sont le plus nettes et dans les artérioles, irriguant le calice et le bassinet."

. Dans la rate, les lésions sont très fréquentes et d'un type particulier : il existe une fibrose autour de toutes les artères pénicillées, en anneaux concentriques en pelure d'oignon. Mais ici l'endothélium vasculaire reste le plus souvent normal. Parfois existent des phénomènes de nécrose du tissu lymphatique dans les follicules de Malpighi.

La conséquence de l'atteinte fondamentale du tissu conjonctif vasculaire est la lésiond des parenchymes qui, secondaire, n'est pas un élément essentiel du Lupus Erythémateux Disséminé. C'est ainsi que furent retrouvées des lésions parenchymateuses des poumons (RAKOV et TAYLOR 1942), des ganglions (GINZLER et FOX 1949), de la thyroïde (VERAN et BUREAU 1950), de la surrénale (CLUXTON et KRAUSE), du système nerveux central (MALAMUD et SAVER, 1954), de la sous-muqueuse intestinale (SIGUIER 1957), du foie (DUPERRAT 1958).

2) Les lésions sous-mésothéliales

Les altérations du tissu collagène sous-mésothélial sont également retrouvées principalement dans le coeur sous l'endocarde et l'épicarde.

- Dans le tissu sous-endocardique, ces lésions sous forme d'îlots sont particulièrement nettes dans les végétations de l'endocardite verruqueuse observées dans 30 % des cas, décrites par LIBMAN-SACHS (1924) et étudiées par GROSS (1932-1940) et KLEMPERER (1941); celles-ci peuvent siéger sur toutes les valvules et l'endocarde mural, mais de préférence sur les valvules pulmonaire et tricuspidiennes (à la différence du R.A.A.) et suivant une localisation particulière sur la ligne de fermeture des valvules. GROSS a décrit les "pocket-lesions" sur l'endocarde mural dans l'angle formé par la valvule.

Ces lésions selon KLEMPERER ne sont pas visibles à l'examen macroscopique dans 20 % des cas.

L'altération primitive siège donc dans le tissu conjonctif sous-endocardique avec apparition de petits îlots de substance fondamentale homogène et éosinophile qui refoule l'endothélium vers la cavité cardiaque. Cette atteinte s'accompagne d'une réaction cellulaire lympho-plasmocytaire et fibroblastique avec destruction secondaire des cellules endocardiques. Ainsi les végétations verruqueuses sont-elles constituées par "un conglomérat de substance fondamentale et d'endocarde dégénéré." (MUSSINI-MONTPELLIER et STREIT).

- Dans le péricarde est retrouvée dans 70 % des cas selon KLEMPERER une atteinte fibrinoïde sous-mésothéliale avec réaction cellulaire lympho-plasmocytaire suivie d'altération secondaire de l'endothélium responsable d'une péricardite fibrineuse (diffuse ou focale) ou adhésive.

- Enfin d'autres atteintes sous-mésothéliales identiques ont été retrouvées dans le péritoine pariétal postérieu r, la plèvre (KLEMPERER).

b) L'atteinte nucléaire

1) Les corps hématoxyliques de GROSS

Les corps hématoxyliques apparaissent comme des éléments spécifiques du Lupus Erythémateux Disséminé.

Décrits par GROSS en 1933 dans les lésions verruqueuses de l'endocarde. GINLER et FOX en 1940 les ont notés dans les ganglions lymphatiques.

a) Aspect

Ils apparaissent selon GROSS "sous forme d'amas sans structure histologique, pourpres et ovoïdes", parfois groupés et entourés de mononucléaires et de polynucléaires pour constituer les lésions macroscopiques caractéristiques de l'endocardite verruqueuse.

Libres, dépourvus de restes cytoplasmiques, leur mise en évidence peut-être difficile notamment dans les zones nécrotiques des ganglions et des autres organes.

b) Siège

On les trouve dans le tissu conjonctif et particulièrement dans le coeur (endocarde valvulaire ou non, myocarde, péricarde), les reins, les ovaires et les ganglions.

Ainsi WORTHINGTON, BAGGENSTOSS et HARGRAVES (1959) les observèrent dans 17 cas sur 20 Maladies Lupiques, selon la fréquence suivante par organe :

Coeur	15
Reins	12
Ovaires	8
Ganglions lymphatiques :	6
Poumon	4
Rate	4

Ils les retrouvèrent aussi, mais avec une fréquence moindre, dans les synoviales, la surrénale, la plèvre, le péritoine, la peau, le foie, l'utérus, la vessie, la thyroïde, l'oesophage, le pancréas, le sein.

En général, selon ces auteurs, ils sont plus fréquemment observés dans les zones où la dégénérescence fibrinoïde s'associe à une réaction inflammatoire modérée.

Dans un cas ils furent notés en grand nombre alors que la recherche réitérée de cellules L.E. s'était révélée négative.

- Selon GUEFT et LAUFER (1954), leur fréquence est très élevée, de l'ordre de 95 %, donc nettement supérieure aux lésions de fibrose périarticulaire splénique (60 % des cas), de nécrose ganglionnaire (33 % des cas), ou d'endocardite (30 % des cas) et légèrement inférieure aux lésions rénales (image de "Wire-Loops" et de thrombi-hyalins) voisines de 100 % des cas.

c) Leur structure chimique a été étudiée par KLEMPERER, TUFT et LEE (1940)

Leur origine est nucléaire; ils sont en effet colorés comme les noyaux normaux par la réaction de Feulgen.

Ils sont constitués par trois sortes d'éléments :

α) L'acide désoxyribonucléique comme en avait témoigné la réaction de Feulgen. Mais à la différence des noyaux qui sont colorés électivement en vert par le vert de méthyle-pyronine, les corps de Gross ne sont pas colorés. Ce fait avait primitivement conduit KLEMPERER, à la suite des travaux de POLLISTER et LEUCHTENBERGER (1949), à conclure à la dépolymérisation de l'acide désoxyribonucléique par un processus enzymatique (Désoxyribonucléase intracellulaire) selon la théorie émise en 1952 par KURNICK. Mais KLEMPERER en 1956 montra qu'en réalité les corps de Gross contenaient le D.N.A. à l'état non dépolymérisé. En effet, les groupements basiques des protéines contenus par les noyaux empêchaient cette coloration par un phénomène de compétition. Leur saturation préalable par acétylation fit réapparaître la coloration. De nouvelles études cytochimiques avec mesure en microspectrophotométrie (GODMAN et DEITCH 1957 et 1958) confirmèrent ce fait.

β) Des protéines, possédant les mêmes propriétés que les protéines nucléaires et qui sont fortement colorées par la réaction de MILLON relativement spécifique de la Tyrosine et du Tryptophane. Il a été démontré l'existence, combiné ou matériel nucléaire notamment à l'A.D.N., de gamma-globulines (GODMAN et DEITCH 1957 - VAZQUEZ et DIXON 1957). Ce fait a été invoqué comme argument en faveur de l'action pathogène des anticorps antinucléaires présents dans le Lupus Erythémateux Disséminé. "Il est donc probable que les corps hématoxyliques de Gross, probables homologues des corps L.E., soient la résultante d'une combinaison entre les anticorps circulants et les constituants nucléaires "(SELIGMAN 1961). Mais il n'est pas actuellement prouvé que ces anticorps antinucléaires puissent pénétrer dans une cellule vivante, une telle combinaison pouvant survenir après la mort cellulaire.

γ) Des corps réducteurs qui apparaissent sous forme d'aldéhydes après oxydation par l'acide périodique et susceptibles de colorer le réactif de Schiff (P.A.S.)

Enfin, il faut souligner que les corps hématoxyliques constitués de D.N.A. non dépolymérisé combiné à des gamma-globulines et de sucres réducteurs sont spécifiques du Lupus Erythémateux Disséminé.

2) La cellule de HARGRAVES

La cellule de HARGRAVES ou cellule L.E. a été découverte in vitro par HARGRAVES en 1948 à partir de la moelle sternale de lupique.

Elle est obtenue par divers procédés techniques dont le plus sensible demeure celui décrit par ZIMMER et HARGRAVES; elle n'a jamais été constatée in vivo dans le sang circulant ou la moelle. Son obtention nécessite un certain temps d'incubation.

a) Caractères morphologiques

Elle constitue un phénomène de phagocytose par un polynucléaire, plus rarement un monocyte, d'un matériel nucléaire d'origine lymphocytaire ou granulocytaire, homogénéisé, arrondi, ballonné, coloré en rose liliacé par le MAY-GRÜNWALD-GIEMSA, plus dense en son centre, d'aspect velouté, aux limites estompées, et dont la membrane nucléaire ne demeure visible qu'en microscopie électronique (LACHTERMACHER et HOULI 1965). Ce matériel nucléaire assez volumineux refoule en périphérie le noyau de la cellule phagocytante.

Associés à la cellule L.E., s'observent également sur les frottis soit des corps libres ou "corps L.E." constitués par des masses homogènes identiques à celles phagocytées, soit des aspects en "rosette" constitués par des masses nucléaires homogénéisées entourées de polynucléaires.

La microcinématographie en contraste de phase (ROBINEAUX 1958) a permis l'étude dynamique du phénomène L.E. après les études par colorations vitales de ROHN.

- La cellule de HARGRAVES est à distinguer de certains processus de phagocytose non pathologique :

- phagocytose d'éléments non nucléaires, réalisant les aspects dits de "tart-cell".

- aspect de phagocytose de noyaux intacts par des monocytes, réalisant les cellules de type A de HELLER et ZIMMERMANN (1956).

A l'opposé, les cellules B de HELLER et ZIMMERMANN ou cellules L.E. like de ANTOGNETTI et MARMONT, résultant d'une nucléophagocytose avec

nucléolyse partielle ont une valeur pathologique; elles sont observées surtout pendant les rémissions de la maladie Lupique mais aussi en association avec la cellule de Hargraves.

b) Nature du phénomène L.E.

Il a une signification immunologique. La formation de la cellule de Hargraves est induite par le facteur sérique de HASERICK ou facteur L.E., gamma-globuline (7 SI_gG. globuline) qui est un anticorps ou un groupe d'anticorps antinucléaires.

Dans le Lupus Erythémateux Disséminé, existent de nombreux anticorps antinucléaires sans spécificité d'espèce décelés quantitativement par immunofluorescence qui sont des I_gG. globulines et parmi lesquels les techniques immuno-chimiques permettent de distinguer les anticorps antinucléoprotéines, antinucléhistones, et anti-désoxyribonucléiques.

Les anticorps anti-D.N.A. sont spécifiques du Lupus Erythémateux Disséminé; ils permettent d'affirmer le diagnostic lors de réaction positive mais disparaissent souvent au cours du L.E.D. traité.

"Le ou les facteurs L.E. font partie des anticorps anti-nucléoprotéines sans que l'on connaisse sur quels groupements spécifiques de la nucléoprotéine ils réagissent." (SELIGMANN 1965).

"On peut en première approximation considérer le facteur L.E. comme un auto-anticorps antinucléaire bien qu'il n'ait pas de spécificité d'espèce." (KAHN, 1966).

c) Signification clinique de la cellule de HARGRAVES

La cellule L.E. est observée en période d'évolutivité de la Maladie et parfois lors des rémissions.

"Elle signe une anomalie immunologique majeure : la présence de certains anticorps antinucléaires probablement auto-immuns." Mais elle est également rencontrée au cours d'autres affections : la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie, au cours d'hépatites subaiguës prolongées cirrhogènes, dites hépatites lupoïdes, de myasthénies avec thymomes opérés ou non, enfin lors de certaines thérapeutiques : hydralazine, hydantoïnes, dérivés de l'oxazolidinedione, procaïnamide.

"Il s'agit en général d'affections où existe un désordre immunologique important, qui ont avec le Lupus des liens cliniques et physiopathologiques probables et qui posent le problème, encore non résolu, des frontières cliniques et biologiques de la Maladie Lupique." (KAHN, 1966).

3) Les corps Rouges

MONTGOMERY et PRUNIERAS (1956) ont décrit dans les lésions cutanées du Lupus Erythémateux Disséminé des CORPS ROUGES ou "RED BODIES".

Il s'agit de noyaux cellulaires homogénéisés dont les affinités tinctoriales ont été modifées, très fréquents (8 cas sur 10) en nombre variable (de 1 à 30 par coupes étudiées par ces auteurs), de taille également variable (taille d'un noyau histiocytaire ou plus petit, de la taille d'un noyau lymphocytaire ou encore inférieur, probablement par fragmentation).

Ils sont entourés parfois d'une auréole rétractile non colorée représentant le cytoplasme de la cellule. Des images de phagocytose par des histiocytes ont été retrouvées.

Leur signification est discutée. Ils ne sont pas spécifiques du L.E.D. (rencontrés dans le lichen plan et les dermatomyosites), encore que selon PRUNIERAS "la relation entre le phénomène L.E. et les corps rouges paraît plus qu'une simple coïncidence".

D - LE MECANISME PHYSIO-PATHOLOGIQUE DES LESIONS DANS LE LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE

Le mécanisme exact des lésions au cours du Lupus Erythémateux Disséminé demeure encore l'objet d'hypothèses. L'existence de désordres provoqués par un processus immunologique, par un conflit antigène-anticorps est probable. Deux modalités de réaction immunitaire peuvent être envisagées : réaction immunitaire humorale dite d'immunité immédiate; réaction immunitaire dite d'immunité retardée avec anticorps cellulaires.

1) Réaction immunitaire humorale

La production de complexe antigène-anticorps circulants (et au niveau de structure cellulaire) est suggéré par l'abaissement du taux du complément sérique (WEDGWOOD et JANEWAY 1953 - ELLIS et FELIX-DAVIES, 1959 - WILLIAMS et LAW, 1958 - ARONSON et MONTGOMERY, 1959 - DAUSSET 1959) et par l'effondrement de la Béta$_1$A globuline au cours du Lupus Erythémateux Disséminé, précisément lors de poussées évolutives (SELIGMANN et HANAU, 1958), surtout lors d'atteintes rénales, et leur remontée en phase de rémission.

a) L'hypothèse de l'existence d'anticorps circulants secondaires à l'action d'un antigène exogène sensibilisant a pu être envisagée à la suite des travaux anciens de KLINGE (1933) devant l'existence d'une certaine analogie des lésions vasculaires et conjonctives du Lupus Erythémateux Disséminé avec les lésions observées dans une forme particulière d'hypersensibilité anaphylactique, la Maladie du sérum (CLARK et KAPLAN, 1937 - FOX et JONES, 1944 - HOPPS et WISSLER, 1946 - HAWN et JANEWAY, 1947 - RICH, 1947).

Il semble en effet que les Lupiques élaborent plus facilement et plus rapidement que les autres des anticorps actifs contre certains constituants cytoplasmiques, les réagines, des anticorps anti-Eberth donnant une réaction de Widal positive, antistreptolysines, des anticorps post-transfusionnels, anti-leucocytaires ou anti-erythrocytaires (CALLENDER et RACE, 1946 - WALLER et RACE, 1951), anticorps antiplaquettes, anticorps anticoagulants circulants et des anticorps réagissant avec les antibiotiques (MUELLING et GUILLORY, 1958).

Ces faits suggèrent davantage un trouble primitif des cellules élaborant les anticorps plus qu'une modification primitive des antigènes extérieurs et une responsabilité de ceux-ci.

Il est enfin remarquable de constater que dans le Lupus Erythémateux Disséminé, à la différence du rhumatisme articulaire aigu et de la périartérite noueuse, aucun antigène spécifique d'origine exogène n'ait été mis en évidence.

b) Processus d'auto-immunisation

Les faits précédents ont conduit à envisager l'existence d'antigènes endogènes, d'auto-antigènes responsables d'un processus d'auto-immuni-

sation aboutissant à la production d'auto-anticorps. Or il est significatif de constater l'aptitude particulière du Lupique à élaborer des anticorps à l'égard de multiples constituants de la cellule : nucléaires et cytoplasmiques.

Divers facteurs anti-constituants nucléaires, nous l'avons vu, ont été mis en évidence : facteurs antinucléoprotéines, antinucléohistones et anti-désoxyribonucléiques. Ils possèdent des propriétés analogues à celles des anticorps. Les travaux récents de SVARTZ, ceux de CHRISTIAN et KUNKEL ont montré que les globulines anormales du Lupus comme de la polyarthrite rhumatoïde sont des anticorps et satisfont aux critères de définition des anticorps. Ce sont toujours des immunoglobulines et des méthodes immunologiques très différentes permettent d'objectiver la réaction avec les constituants nucléaires..

A côté de ces facteurs anti-nucléaires, des anticorps anti-cytoplasmiques ont été mis en évidence dans le sérum de Lupique par des réactions de précipitation et de fixation du complément (GASDUSEK, 1957 - SELIGMANN 1957-1960 - ASHERSON, 1959) ainsi que par la méthode d'immuno-fluorescence (WIEDERMANN et MIESCHER, 1965). Parmi ceux-ci, les facteurs anti-mitochondriaux (ASHERSON, 1959), anti-microsomiaux et anti-lysosomaux (STURGILL et CARPENTER 1965) paraissent avoir un intérêt particulier, encore que leurs propriétés biologiques demeurent mal connues et que leur cyto-toxicité n'ait pu être encore objectivée (WIEDERMANN et MIESCHER). "Les très nombreux auto-anticorps identifiés dans le Lupus prouvent le caractère général de l'auto-immunisation rencontrée dans cette affection." (KAHN, 1965).

c) Le mécanisme d'action pathogène des anticorps circulants et notamment anti-nucléaires demeure encore mal connu.

α) En faveur d'une nocivité directe des anticorps anti-nucléaires militeraient un certain nombre de faits :

- L'existence de gamma-globulines combinées au matériel nucléaire notamment à l'A.D.N. objectivée par la technique d'immunofluorescence et retrouvées dans les noyaux et dans les zones de dégénérescence fibrinoïde des capillaires glomérulaires et des artérioles spléniques (MELLORS, ORTEGA et HOLMAN, 1957), dans les corps hématoxyliques de GROSS (GODMAN et DEITCH - VASQUEZ ET DIXON, 1957), et plus récemment dans un tissu de culture (RAPP 1962).

- Encore que certains points demeurent obscurs :

. L'éventualité d'une pénétration des anticorps anti-nucléaires dans une cellule vivante ;

. Les mécanismes par lesquels certaines structures nucléaires deviennent antigéniques (encore que récemment a été prouvé que l'A.D.N. dans certaines conditions de saturation, par chauffage par exemple, pouvait devenir antigénique - CHRISTIAN et KUNKEL).

. Enfin la nocivité de ces anticorps n'a pu être démontrée ni en culture de tissus, ni sur des noyaux de tissus de lupiques par immunofluorescence directe, ni chez des enfants nés de mère lupique (en dehors de quelques cas de Lupus discoïde chronique secondairement apparu) ni lors de transfert passif chez l'homme de plasma de malade où pourtant des cellules de Hargraves ont été observées in vitro.

β) L'action nocive directe des complexes solubles antigènes-anticorps préalablement formés à partir d'anticorps nucléaires et véhiculés dans la circulation puis secondairement déposés sur la surface des capillaires et notamment du flocculus glomérulaire a été démontrée par DIXON puis par TAN et KUNKEL (1965). Les techniques d'immunofluorescence ont en effet décelé, outre la présence de gamma-globulines dans les lésions glomérulaires du Lupus, la présence de complément dont on sait que la fixation au niveau d'une structure cellulaire peut être dommageable pour cette structure.

Quoiqu'il en soit, des mécanismes immunologiques, l'altération fibrinoïde du collagène est secondaire. KOURILSKY, ROSENBAUM et WOLIN avaient proposé en 1959 l'évolution des lésions anatomiques ultérieures, selon le cycle suivant : "Le conflit antigène-anticorps aboutit tout d'abord à l'activation ou la libération des protéases du tissu conjonctif dégradant les protéines jusqu'à un stade variable; libération de l'acide hyaluronique par l'hyaluronidase de la fraction polysaccharidique des mucoprotéines augmentant la perméabilité de la substance fondamentale. Cet accroissement de perméabilité permet le passage trans-capillaire dans la substance fondamentale des globulines et du fibrinogène; apparition de turgescence et de dégénérescence fibrinoïde avec réaction inflammatoire périphérique. La libération de produits de désintégration cellulaire et intercellulaire serait responsable des signes généraux."

En fait, le lien qui unit l'anomalie immunologique, le dépôt de complexe antigène-anticorps ainsi que le rôle du complément, avec les lésions tissulaires restent fort mystérieuses. Il est possible qu'il soit d'ordre enzymatique et que les granules lysosomaux et leurs enzymes jouent un rôle prééminent.

Par ailleurs le processus responsable de la production des auto-anticorps est inconnu. "Plutôt qu'une modification de structure des constituants cellulaires (nucléaires et cytoplasmiques) devenant antigéniques qui est peu compatible avec la multiplicité et la diversité des anticorps présents dans le sérum des lupiques, il est plus raisonnable de penser que le désordre fondamental est un trouble profond du mécanisme de formation des anticorps, de nature encore imprécise, pouvant avoir une base génétique." (SELIGMANN, 1965).

2) Réaction immunitaire dite d'immunité retardée avec anticorps cellulaires.

Nous n'avons envisagé jusqu'à présent que le cas des anticorps circulants agissant soit par cytotoxicité directe, soit par fixation du complexe antigène-anticorps. Il est maintenant admis par les immunologistes que les anticorps circulants ne représentent qu'une des faces de la réaction immunitaire et qu'un rôle important est dévolu aux phénomènes d'immunité cellulaire sans anticorps circulants décelables.

C'est ainsi qu'un certain nombre de maladies auto-immunes expérimentales ne sont pas transmises par le transfert passif des anticorps sériques mais le sont par le transfert passif de lymphocytes des animaux auto-sensibilisés.

Le rôle cytotoxique direct des lymphocytes auto-sensibilisés commence à faire l'objet de nombreux travaux étudiant ce rôle in vitro, en culture de tissus.

Cependant peu de ces études concernent encore le Lupus Erythémateux Disséminé et la plupart ont été consacrées aux thyroïdites auto-immunes, aux néphropathies auto-immunes et aux greffes.

Cependant il existe déjà quelques travaux qui ont essayé de mettre directement en évidence ce caractère cytopathogène des lymphocytes de l'immunité cellulaire (TRAYANOVA, SURA, SUET et MAODAVSKY, 1966).

Il existe d'autre part des arguments indirects pour penser que ces phénomènes interviennent dans le Lupus Erythémateux Disséminé : hyperplasie lymphoïde souvent constatée dans la Maladie Lupique. Le thymus lui-même des adultes reste souvent actif et il est intéressant d'évoquer à ce propos les observations de plus en plus nombreuses associant Maladie Lupique, thymome et myasthénie.

D'autre part, certains auteurs ont pu montrer que l'injection intradermique ou d'A.D.N. autologue entraînait chez les lupiques une réponse d'hypersensibilité cutanée assez spécifique.

Il est donc possible que tout ou partie des lésions de la Maladie Lupique soit en relation avec des phénomènes d'auto-immunité cellulaire. Le lien existant entre cette auto-immunité cellulaire et les lésions elles-mêmes étant encore plus inconnu que dans le cas des anticorps circulants.

AINSI

Le Lupus Erythémateux Disséminé se caractérise sur le plan anatomique par deux ordres de lésions :

1) une modification physico-chimique du collagène à topographie vasculaire sous-endothéliale, et extra-vasculaire, sous-mésothéliale; de valeur non spécifique car rencontrées dans d'autres affections distinctes du Lupus Erythémateux Systémique.

2) une atteinte nucléaire objectivée surtout par les corps hématoxyliques de GROSS et in vitro la cellule de HARGRAVES qui sont caractéristiques de la Maladie Lupique.

*
* *

II - LES LESIONS NEUROLOGIQUES CENTRALES AU COURS DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE

Nous envisagerons tout d'abord l'analyse des études anatomiques rapportées dans la littérature, à partir desquelles pourra être dégagée une systématisation des lésions neurologiques centrales.

A - ETUDE PRELIMINAIRE DES OBSERVATIONS ANATOMIQUES PUBLIEES

1) Lésions encéphaliques et méningées

a) Lésions cérébro-méningées

Période antérieure aux travaux de GLASER, de MALAMUD et SAVER

TREMAINE (1934) signala une hémorragie sous-arachnoïdienne et des épaississements des leptoméninges.

JARCHO (1936) nota à l'autopsie dans un des 5 cas d'érythémato-viscérite observés, des lésions diffuses des vaisseaux cérébraux (hyalinisation sous-intimale et thrombose), des zones d'encéphalo-malacie du cortex cérébral et de la corne d'Ammon, sans symptomatologie clinique correspondante.

KEIL (1940) décrivit un cas de "méningo-encéphalite chronique".

POLLAK et ZISKIND (1943) relevèrent à l'autopsie de leur malade ayant présenté de nombreuses crises comitiales terminales "une dégénérescence cérébrale péri-vasculaire, une prolifération gliale et des thromboses artériolaires composées de fibrine et de cellules nécrotiques."

CLUXTON et KRAUSE (1943) dans le cas I signalèrent une atrophie corticale particulièrement nette dans la partie antérieure et supérieure des hémisphères non accompagnée de dilatation ventriculaire. Dans tout le cerveau, notamment dans la substance blanche apparaissaient d'étroites bandes rougeâtres; un grand nombre de petites formations kystiques plus ou moins groupées étaient notées dans les noyaux gris centraux et prédominaient dans le thalamus. Elles évoquaient de minuscules aires d'atrophie péri-vasculaire. L'examen histologique confirma l'intégrité des méninges, retrouva une atrophie corticale modérée avec élargissement des espaces périvasculaires. Dans les noyaux

gris centraux les images pseudo-kystiques correspondant aux lésions observées en macroscopie avaient une topographie périvasculaire. Dans un noyau lenticulaire dans la paroi et à la périphérie de nombreux vaisseaux de petite taille, se trouvaient des calcifications granulaires. Il est fait mention d'une zone de ramollissement ancien dont la topographie ne fut pas précisée. Des hémorragies périvasculaires sans lésions des vaisseaux eux-mêmes furent notées dans la protubérance.

DALY (1945) fit une description plus précise des lésions cérébrales à l'occasion d'un cas (observation n° 2), ayant présenté cliniquement un tableau d'obnubilation progressive avec confusion mentale et tremblement des extrémités évoquant un délire toxique qui davait évoluer vers un état comateux terminal. Si l'examen macroscopique fut normal, les lésions histologiques étaient constantes sur toutes les coupes étudiées.

Il existait une congestion vasculaire importante siégeant à la fois dans la substance grise et la substance blanche.

Les lésions les plus constantes étaient de nature vasculaire, intéressant les vaisseaux de toute taille, principalement ceux de diamètre inférieur à 100 microns. La majorité des artérioles présentait des lésions d'endartérite proliférante avec occlusion partielle de la lumière. Les artérioles de diamètre égal ou supérieur à 30 microns avaient une paroi épaissie empiétant sur la lumière vasculaire qu'elle diminuait. Dans certains cas, la structure pariétale paraissait remaniée et l'on notait quelques hématies dans les espaces péri-vasculaires.

Par ailleurs, certaines artérioles présentaient des lésions de thrombose à tous les stades. C'est ainsi que de nombreuses petites artérioles avaient leur lumière complètement occupée par un thrombus ayant l'aspect de masse pâle, homogène, sans structure histologique. Les artérioles de plus grande taille qui étaient également thrombosées, avaient un thrombus de structure un peu différente : des restes de cellules sanguines, hématies, plaquettes et leucocytes se mêlaient à cette substance pâle et homogène. Dans quelques vaisseaux, la thrombose demeurait partielle avec persistance de la perméabilité.

Au voisinage des artérioles complètement thrombosées, le tissu cérébral présentait des lésions précises de dégénérescence myélinique ou de

nécrose tissulaire vraie. La démyélinisation périvasculaire variait d'intensité selon le vaisseau lésé, elle était souvent assez étendue, intéressant d'importantes zones de tissu cérébral adjacent. L'obstruction vasculaire aiguë récente était responsable d'importantes zones de nécrose tissulaire périvasculaire. Lors d'obstruction vasculaire chronique, ces foyers nécrotiques prenaient un aspect micro-kystique, contenant quelques hématies et des restes dispersés de tissu cérébral. La périphérie de ces kystes était constituée par une prolifération gliale.

Les lésions des cellules nerveuses paraissaient être secondaires aux lésions vasculaires. Dans les zones du cortex contenant le plus grand nombre de thromboses vasculaires, les neurones présentaient de nombreuses altérations : chromatolyse, picnose et même lyse cellulaire. Les neurones lésés étaient habituellement mêlés à d'autres cellules ayant conservé une structure normale.

Dans le cervelet, quelques artérioles thrombosées étaient bordées par une couche irrégulière de mononucléaires. Enfin, des nodules gliaux dispersés existaient dans la substance blanche.

Ainsi était réalisé un tableau d'encéphalite diffuse non spécifique avec lésions vasculaires étendues et thrombose. Le parenchyme nerveux présentait des altérations dégénératives aiguës et chroniques secondaires aux lésions vasculaires.

L'étude anatomique de l'observation de LIAN, SIGUIER, DUPERRAT et SARRAZIN (1947), reprise dans la thèse de ce dernier (cas I) révéla un important foyer de ramollissement cérébral en périphérie, duquel existait une congestion vasculaire importante, une réaction inflammatoire faite de polynucléaires normaux ou altérés, de nombreuses thromboses vasculaires avec thrombus fibrineux contenant aussi des polynucléaires. Enfin l'on notait dans les gaines de VIRCHOW-ROBIN des macrophages contenant un pigment ocre.

SEDWICK et VON HAGEN (1948) à l'occasion d'une revue générale des manifestations neuro-psychiatriques du Lupus Erythémateux Disséminé, soulignèrent le rôle fondamental des lésions vasculaires initiales.

SCHWOB, BONDUELLE et DUPERRAT (1947) ne retrouvèrent pas de lésions du système nerveux central dans un cas de Lupo-érythémato viscérite maligne avec atteinte rénale dominante, torpeur et hyperthermie terminales.

Dans le cas I de TUMULTY et HARVEY (1949), il ne fut retrouvée qu'une hémorragie cérébro-méningée dans la région occipitale gauche.

COGAN, KUBIK et SMITH (1950) chez un sujet ayant présenté une ophtalmoplégie internucléaire unilatérale retrouvèrent 3 foyers de ramollissements :

- l'un dans la partie médiane de la protubérance à hauteur de l'origine des nerfs trijumeaux,
- un deuxième près du noyau du VI gauche, au voisinage de la bandelette longitudinale postérieure, à droite de laquelle se situait une autre aire malacique.

BAUER, RILEY et COHEN (1950) dans leur étude d'un cas de Maladie Lupique à manifestations choréiques inaugurales n'observèrent pas de lésions macroscopiques majeures du système nerveux central en dehors d'une légère dilatation ventriculaire prédominant sur le troisième ventricule et les ventricules latéraux. Les noyaux gris centraux, notamment les noyaux lenticulaires étaient normaux.

L'étude microscopique objectiva l'existence dans le cortex cérébral et les noyaux lenticulaires des lésions vasculaires avec turgescence de l'intima et épaississement pariétal. Dans le cortex cérébral existaient quelques zones infarcies secondaires à des thromboses artériolaires; les mêmes lésions à prédominance unilatérale furent retrouvées dans les noyaux lenticulaires avec dépôts ferriques dans les artérioles du Globus Pallidus. En certains endroits, une infiltration leucocytaire périvasculaire fut notée.

VESEY et NELSON (1950) dans un cas avec crises convulsives généralisées terminales ne signalèrent pas d'altérations macroscopiques cérébrales. Les lésions furent histologiques : images de congestion vasculaire diffuse associées à des phénomènes de neuronophagie et de chromatolyse.

BRUNSTING, SLOCUMB et DIDCOT (1951) dans un cas de syndrome dépressif apparu sous corticothérapie, ne retrouvèrent que quelques lésions pétéchiales dans le cortex cérébral.

RUSSEL, HASERICK et ZUCKER dans leur publication sur l'épilepsie observèrent dans 3 cas sur les 4 qui allèrent jusqu'à l'étude anatomique, les lésions suivantes :

- dans le cas VI : le cerveau ne présentait aucune altération macroscopique; les lésions histologiques consistaient en une infiltration périvasculaire diffuse avec oedème.
- dans le cas VIII, aucune lésion macroscopique ne fut constatée; par contre furent notés une infiltration hémorragique dans la capsule interne droite et un élargissement des espaces périvasculaires avec épaississement de l'adventice artériolaire. Dans la partie droite de la protubérance, une artériole de taille relativement importante était le siège de nécrose fibrinoïde.
- Enfin dans le cas IX, où aucune lésion macroscopique centrale ne fut constatée, il existait, dans la substance blanche du cortex préfrontal, frontal, pariétal et occipital, des zones vacuolaires claires, diffuses. Il ne fut pas retrouvé d'anomalie vasculaire.

SAYRE et BAILEY (1952) insistèrent au cours de l'Erythémato-viscérite maligne, sur les altérations des vaisseaux du système nerveux central : prolifération endothéliale, nécrose fibrinoïde sous intimale et de la média, suivie de thrombose, d'hémorragies, avec infiltration cellulaire périvasculaire, dégénérescence des cellules ganglionnaires et démyélinisation des fibres nerveuses.

A l'opposé, BERTRAND et BONNET (1954) n'observaient aucune lésion cérébrale et méningée dans leurs cas de lupus érythémateux disséminé à forme d'encéphalite cachectisante. Par contre, les lésions viscérales cardiaques et rénales notamment, étaient des plus typiques (dégénérescence fibrinoïde et amas hématoxyliques de GROSS dans ces deux organes).

Mais les premières études anatomiques précises furent celles de GLASER (1952) et de MALAMUD et SAVER (1954), à partir desquelles pourront être définis les grands types lésionnels rencontrés dans le système nerveux central. Ces observations seront donc intégralement citées.

1) GLASER rapporta trois observations anatomo-cliniques étudiées au Presbyterian Hospital de New-York.

- Cas I : chez une femme de 22 ans, les manifestations cliniques en dehors d'une chorée aiguë deux mois auparavant, se limitèrent à une éruption cutanée et à des altérations oculaires (pâleur pupillaire et exsudats) sans

troubles neurologiques. Cet auteur constata des lésions macroscopiques importantes : multiples aires d'atrophie du cortex cérébral, principalement sur la convexité dont certaines s'étendaient dans la partie superficielle de la substance blanche sous-corticale et d'autres s'associaient à des lésions kystiques étroites. Les vaisseaux des lepto-méninges étaient le siège d'une congestion importante. Le cervelet, le tronc cérébral et la moelle avaient un aspect normal.

L'examen microscopique retrouva de nombreuses zones limitées d'encéphalomalacie correspondant aux aires d'atrophie macroscopiques notées dans les lobes frontaux, temporaux et pariétaux. Le cortex près des sillons présentait des lésions dégénératives, une raréfaction neuronale et gliale. A ce niveau un feutrage de fibres gliales mêlées à des vaisseaux était entouré de macrophages. A la périphérie de ces zones existait une importante astrocytose.

Dans les espaces sous-arachnoïdiens, dans la pie-mère existaient des infiltrats lymphocytaire et monocytaire. Une branche de l'artère sylvienne gauche thrombosée présentait une prolifération intimale et une dilacération des fibres élastiques profondes.

De nombreuses petites artères et artérioles dans le cortex et les méninges présentaient à des degrés variables les lésions caractéristiques suivantes : prolifération de l'intima, amas homogène de nécrose fibrinoïde dans l'intima en faisant saillie dans la lumière vasculaire, dans la média et même l'adventice; stase, infiltration périvasculaire à prédominance lymphocytaire parfois constituée de leucocytes polynucléaires.

Aucune anomalie ne fut notée dans le tronc cérébral et la moelle.

- Cas II : il s'agissait d'une femme de 48 ans qui dans un contexte de crises de grand mal réitérées avait présenté une hémiplégie flasque gauche et un syndrome pyramidal au membre inférieur droit.

Etude macroscopique :

Si le cervelet, le tronc cérébral, la moelle paraissaient normaux, il existait :

- une congestion des vaisseaux méningés
- une atrophie globale mais modérée des deux lobes frontaux.

Etude microscopique :

Ces zones atrophiques correspondaient à des foyers d'encéphalomalacie récente ou ancienne dans la substance grise ou blanche, entourés de vaisseaux altérés.

Les lésions parenchymateuses consistaient :
- en oedème avec dégénérescence cellulaire en larges bandes;
- ailleurs des zones de raréfaction neuronale et gliale étaient infiltrées de polynucléaires. A la périphérie de ces lésions et autour de microkystes existait une gliose de type astrocytaire.

Les lésions vasculaires étaient à la fois aiguës et chroniques. De nombreuses petites artères et artérioles contenaient, principalement dans l'intima, des amas de nécrose fibrinoïde caractéristique pouvant obstruer la lumière vasculaire. Les lésions pouvaient s'étendre à toute la paroi des vaisseaux avec dégénérescence des fibres élastiques, épaississement et fibrose. Des infiltrats périvasculaires faits de mononucléaires ou de polynucléaires étaient fréquents. La reperméabilisation de plusieurs artères méningées de moyen calibre fut notée.

De telles lésions vasculaires et parenchymateuses furent retrouvées, quoiqu'à un degré moindre que dans le cortex cérébral, dans l'hippocampe, le corps strié, le thalamus, le cervelet, le tronc cérébral. Seule la moelle était normale.

- Cas III : chez une femme de 23 ans les troubles furent exclusivement psychiatriques : épisodes délirants récidivants, avec confusion.

Etude macroscopique :

De petites lésions hémorragiques furent notées dans le cortex cérébral, principalement dans les lobes frontaux, pariétaux et temporaux droits. Cervelet, tronc cérébral et moelle avaient un aspect normal.

Etude microscopique :

Lésions vasculaires : elle siégeaient dans les trois lobes où avaient été observées les lésions macroscopiques. Il s'agissait :
- de zones hémorragiques peu étendues prédominant dans le cortex cérébral et atteignant aussi la substance blanche voisine;
- les petites artères et artérioles étaient très fréquemment entourées

d'anneaux hémorragiques récents.

- Les altérations vasculaires consistaient en une hyperplasie endothéliale, une nécrose médio-adventicielle, une infiltration à polynucléaires intra-murale et périphérique.

Lésions parenchymateuses : le tissu nerveux était le siège soit d'oedème et d'infiltrats leucocytaires, soit de ramollissements. Les noyaux gris centraux ne présentaient pas de lésions vasculaires; cependant quelques neurones du noyau coudé et du putamen étaient hyperchromatiques, rétractés, leur noyau picnotique. Le cervelet, le tronc cérébral (en dehors de quelques foyers hémorragiques récents dans le plancher du quatrième ventricule), la moelle avaient une structure normale.

b) MALAMUD et SAVER rapportèrent trois observations dont nous avons rappelé le tableau clinique dans les chapitres précédents.

Observation I :

Examen macroscopique du cerveau : poids 1250 gr. Il existait une atrophie granuleuse du cortex caractérisée par un grand nombre de cicatrices rétractiles et des pertes de substance intéressant des aires symétriques de la surface latérale des lobes frontaux, pariétaux et occipitaux en regard desquelles les leptoméninges étaient épaissies sans lésions vasculaires.

A la coupe : dans les zones atteintes, le cerveau était irrégulièrement atrophié et spongieux. Légère dilatation ventriculaire.

Examen microscopique : des lésions présentant un aspect kystique d'infarctus miliaires furent retrouvées. Ceux-ci étaient aussi nombreux dans la substance grise cérébrale et cérébelleuse, mais étaient rares dans les autres régions du système nerveux central. D'aspect cunéiforme, ils allaient de la nécrose ischémique aiguë au ramollissement subaigu, voire à la gliose chronique.

Ils correspondaient respectivement à des lésions artériolaires, elles-mêmes récentes ou plus anciennes : dégénérescence fibrinoïde sous-intimale et thrombose vasculaire, ou remaniement global de la paroi avec organisation des thrombi, voire reperméabilisation secondaire.

Observation II :

L'examen macroscopique du cerveau était normal.

Examen microscopique :

Lésions vasculaires : les artérioles des méninges et plus rarement celles du parenchyme cérébral présentaient des dépôts éosinophiles sous-endothéliaux qui tendaient à envahir la paroi vasculaire. Il existait également dans la zone sous-endothéliale des cellules contenant des enclaves graisseuses. Par endroits, les leptoméninges présentaient des infiltrats lymphocytaires et polynucléaires.

Lésions parenchymateuses : dans le tissu nerveux, des infarctus miliaires étaient vraisemblablement en rapport avec les lésions vasculaires. Ces lésions ischémiques ou nécrotiques étaient toujours de type aigu avec hyperplasie de la macroglie et de la microglie.

En général les lésions vasculaires et parenchymateuses peu nombreuses prédominaient dans le cortex cérébral, la substance blanche, le thalamus et le cervelet.

Observation III :

A côté de lésions viscérales majeures dont un infarctus myocardique lié à une thrombose coronarienne aiguë et une pleurésie chronique adhésive, les lésions cérébrales étaient minimes. L'aspect macroscopique du système nerveux central était normal.

L'étude histologique retrouva quelques artérioles à paroi fibreuse disséminées dans le cortex cérébral, le thalamus et le putamen, lésions parfois associées à une thrombose vasculaire aiguë et à une nécrose péri-vasculaire.

Nous reviendrons sur les observations de GLASER, de MALAMUD et SAVER, pour définir les grands types de lésions neurologiques centrales du Lupus Erythémateux Disséminé.

- A la suite de ces auteurs, les observations ne seront plus rares dont l'étude anatomique retrouvera à des degrés d'évolution divers des lésions vasculaires caractéristiques du Lupus Erythémateux Disséminé et des lésions parenchymateuses secondaires. Nous les citerons pour insister davantage sur la diffusion de ces lésions et l'absence fréquente d'une stricte corrélation anatomo-clinique.

1) DUBOIS (1953) signala des images de périphlébite dans le plancher du troisième ventricule chez une enfant de 13 ans comitiale.

2)Les lésions retrouvées par HANRAHAN (1954) dans le système nerveux central ne furent pas caractéristiques de la Maladie Lupique. En effet dans le cas I seule fut notée une hémorragie sous-arachnoïdienne importante d'origine non retrouvée. Le cerveau était normal, ainsi que dans le cas III alors que des lésions typiques de Lupus Erythemateux furent retrouvées dans les reins et le coeur.

3) A l'opposé, l'étude anatomique de l'observation de SCHEINBERG (1956) associant cliniquement une polynévrite sévère, un syndrome cérébelleux et des troubles psychiques révèlera d'importantes lésions diddéminées des viscères, du système nerveux central et périphérique.

En effet, à côté de lésions rénales, spléno-ganglionnaires et pulmonaires typiques des corps hématoxyliques de Gross furent observés dans les ovaires, les ganglions, les poumons, les racines et les nerfs périphériques où, comprimant les axones, ils furent considérés par cet auteur comme responsables de leurs atteintes dégénératives.

Il existait par ailleurs des lésions musculaires d'atrophie neurogène avec plages d'altération fibrinoïde du collagène, quelques cellules au matériel nucléaire homogénéisé entourées d'une réaction inflammatoire subaiguë.

Le système nerveux central ne présentait pas de lésions macroscopiques majeures. L'examen microscopique retrouva cependant :

- des lésions vasculaires variables :
  - . soit turgescence de l'intima saillant dans la lumière, accompagné de remaniements aigus ou chroniques de la structure pariétale
  - . soit dépôt de substance fibrinoïde dans la média de nombreux vaisseaux de diamètre plus important.

- des altérations parenchymateuses de deux ordres :

. raréfaction neuronale modérée dans le cortex

. zones nécrotiques entourées d'une réaction inflammatoire aiguë à la périphérie et en profondeur de l'encéphale et de la moelle.

4) ZETTERSTRÖM et BERGLUND (1956) constatèrent chez un enfant des lésions "d'encéphalite diffuse" qu'ils ne précisèrent pas.

5) Les deux observations de CARES et WEINBERG (1958) ont fait l'objet d'une étude anatomique.

a) Cas I, dont le tableau clinique était celui d'une schizophrénie paranoïde.

Examen macroscopique :

Le cerveau avait un aspect sensiblement normal en dehors d'une pâleur des leptoméninges frontales, d'une congestion modérée des vaisseaux superficiels du cortex cérébral.

Les coupes sériées du cerveau, cervelet et du tronc cérébral ravélèrent une congestion diffuse de la substance grise sans modification de l'aspect des circonvolutions, une hyperhémie ponctuée de la substance blanche des lobes frontaux. Aucun foyer de ramollissement ne fut constaté.

Examen microscopique :

Les leptoméninges avaient une structure normale.

Le cortex cérébral présentait, à côté d'un oedème diffus discret, dans les lobes frontaux une dégénérescence neuronale avec picnose et altérations des petites artères correspondantes (fibrose pariétale et périphérique sans thrombose retrouvées également dans les lobes pariétaux).

Les lésions les plus importantes vasculaires et parenchymateuses intéressaient les noyaux gris centraux principalement le putamen et le thalamus. Tous les types de lésions artériolaires étaient retrouvées : épaississement de l'intima avec turgescence et prolifération endothéliale, aboutissant parfois à une thrombose, plus rarement remaniement pariétal avec fibrose périphérique. Dans le putamen et le thalamus existaient de nombreux microfoyers de spongiose avec raréfaction cellulaire associée à une prolifération gliale. Ailleurs, la substance grise était oedématiée avec pâleur des neurones. Ailleurs dans le thalamus mais aussi dans le locus niger, très fréquemment les

neurones étaient augmentés de volume avec chromatolyse.

Les altérations du tronc cérébral et de la moelle étaient mineures limitées à un oedème neuronal et à quelques foyers peu étendus de prolifération astrocytaire péri-épendymaire.

Dans les pédoncules cérébraux furent notées quelques plages de démyélinisation périvasculaire. Les cavités ventriculaires étaient normales, sauf en périphérie des ventricules latéraux où des aires oedémateuses étaient constatées.

En général ces lésions anciennes avec un minimum de réaction cellulaire aiguë correspondaient à l'évolution chronique de la Maladie Lupique.

b) Cas II :

Le tableau de schizophrénie paranoïde apparu au décours d'un épisode confusionnel aigu ne fut pas modifié par les corticoïdes. Des crises comitiales apparurent à la phase terminale de l'affection.

Examen macroscopique :

Le cerveau et les méninges étaient normaux à l'exception de quelques solutions de continuité dans les noyaux lenticulaires hyperhémiés.

Examen microscopique :

Dans tout le cortex cérébral, principalement dans le cortex frontal et pariétal existaient des foyers de dégénérescence spongiforme avec extension de l'oedème dans le sous-cortex; les neurones étaient augmentés de volume, peu colorés, cernés d'un oedème intercellulaire très important. En certaines zones, la raréfaction neuronale était remarquable.

Dans les noyaux gris centraux existaient les lésions les plus importantes :

. Lésions artériolaires pré-capillaires caractéristiques du Lupus Erythémateux, sans thrombose cependant.

. Elargissement des espaces périvasculaires des petites artères, sans infiltrats et correspondant aux petites aires kystiques visibles en macroscopie dans le noyau lenticulaire. Des images identiques étaient retrouvées dans le noyau coudé.

. Foyers peu nombreux de dégénérescence spongieuse dans le noyau coudé et le thalamus, identiques à ceux rencontrés dans le cortex cérébral.

Les lésions du tronc cérébral et de la moelle étaient peu importants
- congestion capillaire et oedème interstitiel
- réaction gliale dans le plancher du quatrième ventricule.

6) Dans le cas rapporté par LESSOF (1958) où fut observé sept semaines avant la mort un bref épisode hémichoréique droit, il ne fut pas retrouvé de lésions encéphaliques et notamment des noyaux gris centraux. Il n'existait qu'une hémorragie dans les leptoméninges de la région du lobule paracentral.

7) STERN et ROBBINS à l'occasion de deux cas de délire discutèrent les rapports éventuels entre la corticothérapie et la discrétion des lésions vasculaires et parenchymateuses constatées.

8) LIEF et SILVERMAN (1960) observaient dans le cas III, à côté d'altérations myocardiques et pulmonaires caractéristiques, les lésions cérébrales suivantes :
- deux foyers hémorragiques dans le cortex frontal gauche
- un ramollissement ancien de la partie postérieure du cortex fronto-temporal gauche débordant sur la région pariétale adjacente, et entouré d'une gliose;
- athérosclérose importante des artères du polygone de WILLIS sans thrombose, remarquable chez une femme de 34 ans.

9) Dans l'observation rapportée par ANDREUCCI (1963) d'une Lupo-Erythémato-viscérite maligne, chez une femme de 41 ans, ayant abouti à un coma terminal avec hémiplégie gauche, les lésions cérébrales, à côté d'altérations viscérales diffuses caractéristiques notamment rénales, étaient de deux ordres :

En effet l'examen macroscopique retrouva dans l'hémisphère droit :
- un ramollissement hémorragique massif dans le territoire sylvien profond
- et quelques foyers circonscrits d'encéphalomalacie dans le lobe occipital.

Examen microscopique :
- dans le cortex occipital coexistaient :
  . des lésions vasculaires et périvasculaires : les artérioles étaient le siège d'altérations récentes avec modification de l'endothélium

par endroits disparu, ailleurs siège d'une prolifération, soulevé par des amas de substance fibrinoïde sous-intimale pouvant aboutir à une thrombose partielle ou totale. Ces plages P.A.S. positif étaient également retrouvées dans la média et l'adventice de petites artères dont elles bouleversaient la structure, ainsi que dans les espaces périvasculaires de Virchow-Robin dilatés qu'elles comblaient en manchon ou partiellement en demi-lune. Il coexistait par endroits une vasodilatation avec stase.
Les vaisseaux méningés aux parois totalement remaniées, à la lumière inégalement thrombosée, présentaient à leur périphérie une infiltration cellulaire à prédominance lymphocytaire.

. Des lésions parenchymateuses, dans les territoires correspondant aux altérations vasculaires précédentes : ramollissements avec nécrose des cellules nerveuses et raréfaction des cellules gliales mêlées à une infiltration d'hématies. A la périphérie de ces foyers malaciques, l'oedème intercellulaire était important.
Il existait en outre une démyélinisation des fibres sous-corticales soit en correspondance avec les lésions corticales, soit circonscrites au sein de la substance blanche.

. Le ramollissement hémorragique sylvien profond ne présentait pas de caractères particuliers. Toute structure normale avait disparu, remplacée par une masse nécrotique dans laquelle persistaient des noyaux picnotiques, des vestiges nucléaires, de petits amas de pigments hémosidériques et de vastes infiltrations hémorragiques prédominant à la périphérie du foyer autour duquel existait un oedème péri-vasculaire et péri-cellulaire.

BERRY et HODGES (1965) constatèrent :

Cas I :

- des lésions vasculaires diffuses cérébro-méningées
- foyers multiples récents et anciens d'encéphalo-malacie
- l'absence d'altérations médullaires contrastant avec une atteinte des nerfs périphériques : dégénérescence wallérienne ou segmentaire de la gaine myélinique; lésions dégénératives des cellules ganglionnaires des racines postérieures.

Cas II :

Chez un sujet traité par de fortes doses de corticoïdes sans symptômes neurologiques en dehors de crises comitiales terminales :

- foyers superficiels d'âge différent d'encéphalo-malacie à proximité des sillons, et dans la substance blanche;
- les lésions vasculaires étaient peu importantes.

b) Lésions cérébro-méningées et cérébelleuses

Nous n'insisterons pas sur les observations précédentes de DALY, GLASER(cas II), MALAMUD et SAVER (cas II).

RICHARD (1962, cas 25) signala à côté de lésions cérébrales évocatrices de Lupus Erythémateux, des lésions cérébelleuses : une zone de nécrose neuronale avec spongiose dans une amygdale cérébelleuse avec lyse importante des grains et raréfaction des cellules de Purkinse.

FULTON et DYKEN (1964, cas II) chez une enfant de 10 ans présentant un tableau de tumeur frontale droite avec coma, mirent en évidence par biopsie non un tissu tumoral, mais du parenchyme cérébral nécrotique brunâtre.

Examen macroscopique :

Le volume de l'hémisphère cérébral droit était plus important que celui de l'hémisphère gauche. Une zone de couleur gris-brunâtre de 3 cm de diamètre siégeait dans l'opercule frontal droit. Au niveau de la commissure antérieure, à la coupe, apparut un foyer de ramollissement brun-rougeâtre mesurant 3 x 4 cm dans le gyrus frontal inférieur droit et dans une partie du cortex insulaire, la substance blanche sous-jacente et le claustrum. Le parenchyme nerveux adjacent pâle, contenait de petites aires de dégénérescence microkystique.

Par ailleurs, dans le cortex, existaient de petites zones infarcies brunâtres.

Le tronc cérébral et le cervelet ne présentaient pas de lésions macroscopiques.

Examen histologique.

Il existait :

- un infarcissement hémorragique de l'opercule frontal; autour de celui-ci, une zone de dégénérescence microkystique infiltrée de cellules, en regard, de grosses veines méningées thrombosées ou reperméabilisées.
- des lésions malaciques diffuses dans le cortex avec disparition des neurones et prolifération gliale importante dans la substance blanche sous-jacente.
- des remaniements fibreux des parois des vaisseaux du cortex et des espaces sous-arachnoïdiens.
- dans le cervelet, un oedème diffus ancien avec disparition des cellules de PURKINJE et réaction microgliale; une disparition des neurones dans le noyau dentelé.

2) Lésions médullaires

Nous avons déjà souligné leur moindre fréquence par rapport aux lésions encéphaliques.

DUBOIS (1953) retrouva dans un cas de paraplégie flasque chez un sujet de 22 ans des lésions aiguës dans les artérioles médullaires avec remaniement des parois par des infiltrats lymphocytaires et oedème périphérique sans ramollissement.

L'observation de PIPER (1953) est intéressante par l'association des lésions cérébrales et médullaires et par l'importance de ces dernières.

- Le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet ne présentaient pas de lésions macroscopiques majeures. Leur étude histologique retrouva les lésions habituelles (lésions artériolaires aiguës avec nécrose fibrinoïde sous-intimale et de la média, démyélinisation périvasculaire associées à des hémorragies pétéchiales diffuses des noyaux gris centraux à droite).

- La moelle lombaire augmentée de volume avait un aspect fusiforme de 3 cm de long, 1,5 cm de diamètre. L'examen histologique retrouva :

- des lésions vasculaires avec thrombose artériolaire, épaississement pariétal, dégénérescence fibrinoïde dans la média, infiltration cellulaire périvasculaire. Image de reperméabilisation dans un cas.
- Foyers de myélomalacie correspondant aux altérations précédentes. Si les cornes antérieures avaient un aspect normal, il existait une diminution du nombre des cellules ganglionnaires dans les racines postérieures.

Dans l'observation de WEIL (1955) les lésions médullaires étaient exclusivement hémorragiques et nécrotiques aiguës avec une réaction inflammatoire mineure en périphérie.

BAILEY, SAYRE et CLARK (1956) notèrent, dans un cas, une dégénérescence des cellules ganglionnaires des racines postérieures et une démyélinisation étendue des colonnes dorsales.

Dans le cas 31 de HILL (1957), les lésions artériolaires intéressaient la moelle à tous les niveaux et les nerfs périphériques.

MINTZ et FRAGA (1965, cas V) notèrent les lésions suivantes :

- Altération macroscopique ancienne et étendue dans l'hémisphère cérébral gauche d'origine vasculaire consistant en une zone d'encéphalomalacie localisée dans la partie postérieure de la capsule interne, la tête du noyau coudé et le noyau latéral du thalamus. Le corps mamillaire homolatéral était le siège d'une dégénérescence rétrograde avec atrophie ainsi que le faisceau pyramidal dans le pédoncule cérébral et la moelle.

- L'examen histologique à tous les étages encéphalo-médullaires retrouva de rares lésions vasculaires aiguës inflammatoires associées à quelques images pseudo-kystiques.

- La rareté des lésions aiguës hors de proportion avec la richesse du tableau clinique et l'épisode neurologique terminal pourrait être, selon ces auteurs, en rapport avec l'intensité du traitement corticoïde prolongé.

BERRY et HODGES.

Cas III : chez un sujet insuffisant rénal aux antécédents de crises convulsives 2 ans avant la mort, traité par corticoïdes :
- atteinte vasculaire mineure mais diffuse méningo-encéphalo-médullaire et périphérique, sans lésions parenchymateuses secondaires;
- un foyer de ramollissement hémorragique responsable de la mort.

3) Lésions diffuses méningo-encéphalo-cérébello-médullaires.

L'observation de DE MORSIER constitue l'exemple le plus complet de la diffusion des atteintes du système nerveux central secondaires aux lésions vasculaires au cours de la Maladie Lupique.

A) Examen du cerveau

Poids 960 grammes. Pas de sclérose des artères de la base.

L'existence d'une zone d'atrophie granulaire de l'écorce est notée, large, continue, bilatérale, prédominant dans l'hémisphère gauche. Elle débute en avant, au niveau de F3, traverse F2, FA, PA, P1, puis descend par PO, O1, O2, et O3 jusqu'à T2 et T3. En plus de cette zone habituelle, l'atrophie granulaire intéresse également la moitié inférieure de P2. Sur la face interne, l'atrophie occupe tout le précuneus et le lobe limbique jusqu'au niveau de la partie moyenne du corps calleux qui est amincie.

Etude histologique de cinq coupes vertico-frontales de l'hémisphère gauche :

- Sur les coupes passant par le lobe préfrontal, existent plusieurs foyers de ramollissement de taille variable, dans l'écorce et l'axe blanc de F2 et F3. F1 est également touché : petits foyers de gliose avec corps granuleux-graisseux et plaques fibro-myéliniques.

Plus en arrière, - coupes passant par le chiasma -, est noté un foyer dans le gyrus cinguli et le corps calleux, et un autre dans le noyau caudé et la capsule interne. Dans ces foyers, des corps granulo-graisseux en voie de disparition sont englobés dans un réseau de tissu conjonctif. Dans l'écorce (NISSL), existent de petites zones circulaires éclaircies, avec disparition des cellules nerveuses et réaction névroglique très discrète.

Il existe aussi une atrophie granulaire dans le voisinage d'une petite artère méningée oblitérée, au niveau de l'insula.

- Sur les coupes passant par le corps sous-thalamique, en plus de F2, PA et T3, F1 et T2, le gyrus cinguli, le subiculum, le corne d'Ammon, présentent aussi des lésions. Petits foyers démyélinisés avec corps granulo-graisseux dans la substance blanche, y compris le corps calleux et le septum lucidum.

- Les coupes passant par le noyau rouge montrent un petit foyer

du corps calleux et un gros foyer thalamo-sous-thalamique qui débute au dessous du taenia thalami, contourne le noyau rouge le long du 3ème ventricule et atteint les fibres du III et le locus niger. Ce foyer présente des lésions d'aspect très différent : nécrose avec réaction conjonctivo-névroglique, plaques fibro-myéliniques avec hypertrophie des fibres de la capsule du noyau rouge, état spongieux, intrication "en mosaïque" de sclérose glio-fibrillaire et de tissu conjonctif contenant des cellules granulo-graisseuses en voie de résorption. Dans la corne d'Ammon, le secteur de Sommer n'est pas décoloré dans son ensemble. Cependant, au milieu de H1, sur un très petit espace (1 mm), les cellules pyramidales ont entièrement disparu alors que les cellules toutes proches de la couche polymorphe sont conservées. La réaction névroglique est très discrète.

- Les coupes passant par le splénium du corps calleux montrent que le lobe paracentral a gardé sa forme habituelle alors que sa structure est modifiée. Dans chaque couche, de nombreuses cellules nerveuses ont disparu et on voit une structure astrocytaire. Cependant les dernières couches présentent une sclérose plus compacte avec un grand nombre de cellules névrogliques en bâtonnets. Cette sclérose laminaire est surmontée d'une zone de tissu spongieux. T1 et GSM sont également touchés. Les petits foyers de démyélinisation périvasculaire du centre ovale ressemblent à ceux de la sclérose multiple. Au voisinage des vaisseaux oblitérés, les méninges sont épaissies et contiennent de gros macrophages.

B) Artériopathies méningo-corticales

Les lésions des petites artères et artérioles consistent essentiellement en prolifération de l'intima qui aboutit parfois à l'oblitération complète de la lumière. Les recanalisations sont fréquentes; elles peuvent être à leur tour partiellement ou complètement oblitérées. La lame élastique interne est généralement conservée. La média et l'adventice sont plus ou moins nécrosées. Des lymphocytes toujours en petit nombre sont présents, surtout dans l'adventice. On peut considérer deux types d'altérations artérielles sans doute en rapport avec l'âge de la lésion :

1°) Type récent :

La lumière vasculaire est oblitérée par un tissu lâche, formé d'une quantité "d'alvéoles" contenant un histiocyte à cytoplasme granuleux.

Il semble que les parois des "alvéoles", formées de substance fibrinoïde, s'infiltrent progressivement de tissu conjonctif. Les cellules endothéliales des recanalisations sont hypertrophiées. Des histiocytes se trouvent aussi dans les parties nécrosées de la média, mais en plus petit nombre.

2°) Type plus ancien :

La lumière du vaisseau est oblitérée par un tissu conjonctif dense contenant peu de noyaux. Les cellules sont en voie de nécrose. Il est intéressant de noter que la chromatine sexuelle se voit encore, alors qu'on ne voit plus d'autre chromatine dans les noyaux. Parfois, la lame élastique a proliféré. En ce qui concerne la topographie des lésions, on voit que les petites artères méningées oblitérées se trouvent généralement au niveau de l'atrophie granulaire. Des artères de calibre moyen, comme la péri-calleuse, montrent des altérations très différentes le long de leur trajet.

Modérée au niveau du genou du corps calleux, la prolifération de l'intima est intense plus en arrière avec cinq recanalisations et un foyer sous-jacent dans le corps calleux. Plus en arrière encore, elle est entièrement perméable. Les grosses artères sont également touchées : carotide interne (intima proliférée sur un segment limité, avec dédoublement de la lame élastique) et cérébrale postérieure qui est partiellement thrombosée. Certains vaisseaux perforants montrent les mêmes lésions que ceux des méninges. Les petites artérioles sont souvent oblitérées par l'hypertrophie considérable des cellules endothéliales.

B) Cervelet

Sur des coupes sagittales paramédianes, les lésions d'ordre ischémique sont très nombreuses et semblables à celles du cerveau. Un gros foyer détruit quatre lames du lobe quadrilatère antérieur avec démyélinisation de l'album jusqu'au noyau dentelé. Il existe un foyer plus petit dans le lobe semi-lunaire supérieur. La nécrose atteint plus l'album que l'écorce. Dans le reste du cervelet, les lésions sont beaucoup plus discrètes : éclaircissement disséminé de la couche des grains avec atrophie de la couche moléculaire et élargissement des sillons, disparition localisée des cellules de Purkinje et prolifération considérable des cellules de Bergmann. Ces images sont caractéristiques de l'atrophie granulaire du cervelet. Seuls, le lobe digastrique et les flocculus ne montrent pas de lésions.

D) Mésocéphale inférieur

Il existe un foyer en avant du tubercule quadrijumeau postérieur centré par un vaisseau thrombosé et contenant une quantité de cellules granulo-graisseuses pigmentées.

E) Protubérance supérieure

Dans la calotte, plusieurs petits foyers, en particulier dans les pédoncules cérébelleux supérieurs (brachium conjonctivum), qui sont partiellement démyélinisés. Les vaisseaux centraux de la calotte sont conservés. Pas de lésion dans le pied.

F) Protubérance moyenne

Plusieurs petits foyers dans la calotte, avec cellules granulo-graisseuses, également dans les pédoncules cérébelleux supérieurs. Il existe en outre un très petit foyer de gliose dans le noyau moteur du V.

G) Bulbe

La topographie et l'étendue des lésions varient suivant la hauteur.

Dans le bulbe moyen, le ruban ventral de l'olive est hypertrophié d'un côté. Démyélinisation presque complète des feutrages internes et externes qui empêchent de voir les contours du ruban olivaire. La parolive ventrale est également hypertrophiée. De l'autre côté, la démyélinisation n'est que légère et limitée à la partie interne du ruban inférieur. Les parolives dorsales sont normales et les pyramides sont éclaircies. Tout l'hémibulbe situé du côté de l'hypertrophie olivaire est augmenté de volume et le sillon rétro-olivaire est effacé. Une coupe colorée au NISSL, passant à peu près par le même endroit, montre que les deux rubans olivaires ont une architecture normale. Par contre, les segments correspondant à ceux qui sont démyélinisés, sont éclaircis et les cellules nerveuses sont déformées, homogénéisées, vacuolées, avec des images de neuronophagie et de périvascularite lymphocytaire. L'artère olivaire inférieure est partiellement oblitérée, ainsi que quelques artérioles des olives. Oedème périvasculaire.

Plus bas, on voit mieux l'hypertrophie considérable de la parolive interne.

H) Moelle épinière

Les lésions prédominent au niveau cervical et dorsal supérieur. La substance blanche contient un grand nombre de foyers de démyélinisation de grandeur très différente, prédominant dans les cordons antérieurs et latéraux. Une mince couche de myéline sous-piale est conservée. Les cellules des cornes antérieures sont en partie dégénérées ou ont disparu. L'artère spinale antérieure est partiellement oblitérée, ainsi que des artérioles perforantes. Au niveau dorsal inférieur et lombaire, la moelle est beaucoup mieux conservée. La démyélinisation des faisceaux pyramidaux est secondaire. Les racines antérieures et postérieures sont en grande partie démyélinisées, les premières plus que les secondes. Un fragment de nerf sciatique est normal.

AINSI :

Cette étude de DE MORSIER a-t-elle permis de constater :

- une atrophie granulaire du cortex cérébral et cérébelleux,
- une dégénérescence hypertrophique de l'olive bulbaire
- et un grand nombre de lésions ischémiques de dimension et d'aspect différents : foyers de ramollissement, nécrose parenchymateuse élective, cicatrices astrocytaires sans réaction conjonctive, cicatrices microcytaires, plaques conjonctivo-névrogliques et plaques fibro-myéliniques.

4) Lésions neuro-rétiniennes

Après les premières études de GOLSTEIN et WEXLER, SEMON et WOLFF puis KURZ, les travaux de MAUMENEE à l'occasion de 5 cas, puis de CLIFTON et GREER à partir de 2 observations ont précisé les caractéristiques anatomiques des lésions observées à l'examen ophtalmoscopique.

1) Lésions rétiniennes

a) La lésion majeure est constituée par les nodules dysoriques correspondant aux exsudats superficiels "cotonneux".

Caractéristiques

Ils siègent dans la partie superficielle de la rétine, plus précisément dans la couche des fibres optiques. Ils sont constitués par des formations globuleuses, les "cytoid-Bodies". C'est KURZ qui en 1938 rattacha les exsudats à une lésion histologique. Les "cytoid-bodies" correspondent pour

cet auteur à une "hypertrophie variqueuse et une dégénérescence gangliforme des fibres nerveuses de la rétine."

Ces formations sont arrondies de diamètre variable, en moyenne de 25 µ (CLIFTON et GREER) pouvant par confluence atteindre un diamètre plus élevé de l'ordre d'un millimètre (MAUMENEE).

Sur des préparations rétiniennes préalablement non fixées, KIEWE et HART ont constaté leur variabilité morphologique, parfois fusiforme et même tubulaire avec un fin prolongement périphérique.

Ces corps colorés par l'hématoxyline-éosine sont éosinophiles avec une partie centrale nettement plus colorée. Ils ne prennent pas les colorations nucléaires spécifiques, ni les colorants gliaux. KIEWE et HART ont montré leur richesse en mucopolysaccharides.

Selon CLIFTON et GREER, si la correspondance anatomo-clinique cytoïd-bodies - Exsudats est certaine, il n'est cependant pas montré que tous les exsudats cotonneux aient l'aspect de "cytoïd-bodies".

Ces formations s'associent à des remaniements plus ou moins importants de la couche des fibres optiques. Au minimum, il peut s'agir d'une hypertrophie modérée des fibres nerveuses avec oedème limité; dans certains cas les "cytoïd-bodies" s'accompagnent d'un épaississement important de cette couche, siège d'un oedème diffus, cette épaisseur peut être ainsi doublée (MAUMENEE).

Les nodules dysoriques font saillie sur la face interne de la rétine et déplacent aussi les couches rétiniennes sous-jacentes.

- La nature des nodules dysoriques demeure encore mal connue.

Pour certains auteurs, les "cytoïd-bodies" résulteraient de l'altération des fibres optiques secondaire à l'oedème. En faveur de cette hypothèse plaident d'une part les rares observations ou la continuité entre les fibres nerveuses et un "cytoïd-body" a été observé et d'autre part leur siège constant dans la couche des fibres optiques rétiennes.

Cette conception a été réfutée par les travaux de MAUMENEE, soulignant la fréquence avec laquelle les fibres nerveuses d'apparence normale ne sont pas interrompues au contact des "cytoïd-bodies". L'improbabilité d'une telle augmentation de diamètre des axones jusqu'à 25 µ et plus sans rupture,

enfin la constatation d'amas de cytoid bodies au sein d'un oedème rétinien diffus et séparés par des fibres nerveuses normales.

Cependant ASHTON et HARRY (1963) dans une étude expérimentale et en microscopie électronique ont montré la continuité des cytoid bodies avec les fibres nerveuses. Ce travail isolé mérite confirmation.

L'origine gliale des nodules dysoriques a été soutenue par FRIEDENWALD (1948). Pour cet auteur les "cytoid bodies", observés régulièrement à la bifurcation terminale des artérioles, résulteraient d'une dégénérescence des cellules gliales dans l'aire d'une zone ischémique secondaire à une thrombose voire à un spasme vasculaire. En fait, les colorations gliales n'ont pu confirmer cette hypothèse.

L'origine sanguine est fort probable. Après l'hypothèse de VERHOEFF (1938) envisageant la formation des cytoid bodies à partir du sang extravasé, KIEWE et HART (1951) conclurent, à la suite de leurs importants travaux sur ce sujet, que les "cytoid bodies" sont probablement des exsudats albumineux coagulés moulés par la trame gliale dans laquelle ils se trouvent.

Quelle que soit la nature exacte des "cytoid bodies", l'élément déterminant dans leur pathogénie est, selon CLIFTON et GREER, l'altération de l'endothelium capillaire responsable de l'augmentation de la perméabilité vasculaire et de l'extravasation sanguine dans la couche des fibres nerveuses.

b) De petites hémorragies rétiniennes superficielles siégeant dans la couche des fibres optiques ont été rencontrées par MAUMENEE dans 3 cas, par AIELLO, par CLIFTON et GREER (cas I) et même dans la couche plexiforme interne par CORDES et AIKEN.

Des hémorragies rétiniennes bilatérales pétéchiales furent observées par WAGENER.

c) L'oedème pupillaire fut vérifié par l'examen histologique dans 2 cas de MAUMENEE, manifeste dans le cas II, il demeurait discret dans le cas V.

d) Les lésions vasculaires pariétales sont généralement mineures. Les artères rétiniennes peuvent présenter une dégénérescence fibrinoïde de l'intima (MAUMENEE) et de la média (GOLSTEIN et WEXLER), plus rarement des lésions thrombotiques (CORDES et AIKEN). Des micro-anévrysmes furent retrouvés

par CLIFTON et GREER (cas I) accompagnés de vasodilatation.

La thrombose de l'artère centrale de la rétine demeure exceptionnelle (WAGENER).

e) A côté de ces lésions rétiniennes superficielles peuvent être observées des atteintes des couches plus profondes de la rétine. Si MAUMENEE ne constata dans aucun cas d'altérations à leur niveau, par contre CLIFTON et GREER notèrent :

- l'existence d'exsudats albumineux avec centre hyalin dans la couche plexiforme externe (cas II)
- un remaniement presque total de la couche des cônes et bâtonnets par un oedème sous-rétinien (cas I). Ces cellules avaient subi une dégénérescence granuleuse (cas II). Dans ces deux observations existait un décollement rétinien linéaire.

BRIHAYE constata une raréfaction cellulaire dans la couche ganglionnaire (cas I).

Des aires d'atrophie fibreuse partielle de la rétine et des nerfs optiques ont été signalées par GOLSTEIN et WEXLER.

2) Lésions choroïdiennes

Les premières altérations choroïdiennes ont été décrites par SEMON et WOLFF. Il s'agissait d'une infiltration par des cellules rondes coexistant à un exsudat inflammatoire sous-rétinien. Ces infiltrats de cellules mononucléaires à prédominance lymphocytaire furent retrouvés dans toutes les observations de MAUMENEE où ils réalisaient des aspects proches de la "choroïdite septique" observée par FRIEDENWALD et RONES (1931) au cours des septicémies.

CLIFTON et GREER, puis BRIHAYE mentionnèrent aussi l'existence de ces infiltrats intra-choroïdiens.

Des exsudats séreux furent notés par MAUMENEE, par CLIFTON et GREER.

L'observation d'OFFRET rapportée par ARON-ROSA est remarquable par l'importance de la vasostase avec nombreux foyers d'hématies extravasés.

Les altérations artérielles pariétales sont rares; une dégénérescence hyaline discrète associée à un épaississement adventiciel fut notée par MAUMENEE (cas II), CORDES et AIKEN, puis BRIHAYE (cas I); une sclérose périvasculaire intéressant certaines grosses artères choroïdiennes par OFFRET.

3) Les atteintes du nerf optique demeurent exceptionnelles; elles sont liées avant tout à l'ischémie.

Parallèlement à des lésions sous-intimales de l'artère centrale de la rétine, CORDES et AIKEN ont décrit une atrophie parcellaire du nerf optique avec dégénérescence myélinique.

Dans le cas d'OFFRET où un léger oedème papillaire et quelques infiltrats cellulaires furent retrouvés autour du nerf optique, il n'existait pas de lésions névritiques au-delà de la lame criblée.

4) Dans les observations étudiées, il ne fut jamais constaté d'atteinte du segment antérieur du globe oculaire.

B - SYSTEMATISATION DES LESIONS NEUROLOGIQUES CENTRALES

1) Fréquence des lésions neurologiques centrales

O'CONNOR et MUSHER (1966) rapportèrent les résultats de l'étude anatomique pratiquée dans 41 cas sur 75 malades (dans une série de 150) dont la mort était directement liée à l'évolutivité de la Maladie Lupique.

Parmi 19 sujets qui avaient présenté des symptômes d'atteinte neurologique centrale les constatations furent les suivantes :

- chez 8 d'entre eux, aucune lésion neurologique centrale ne fut retrouvée;
- parmi les 11 restants, furent notées :
  - . des lésions d'encéphalo-malacie : 7 cas
  - . des lésions en rapport avec une infection intercurrente : 3 cas
  - . une atteinte périphérique : 1 cas

Parmi 22 sujets n'ayant présenté aucun symptôme neuro-psychiatrique avant leur mort, des lésions anatomiques furent observées dans 10 cas :

- foyers d'encéphalo-malacie : 8 cas
- ramollissement hémorragique: 1 cas
- méningite purulente : 1 cas.

Ainsi les lésions encéphalomalaciques apparaissent les plus fréquentes : 15 cas au total, dont un avait présenté des mouvements choréiques, un autre une myasthénie.

2) Fréquence de mortalité due aux lésions neurologiques centrales

La mortalité par atteinte neurologique centrale est très élevée, elle vient au deuxième rang après l'insuffisance rénale, comme en témoignent les statistiques de nombreux auteurs.

DUBOIS (1963) sur une série de 135 cas, la mort était liée dans 34 pour 100 des cas à l'insuffisance rénale, dans 18,4 pour 100 directement à l'aggravation de lésions neurologiques. La mortalité par accidents vasculaires cérébraux atteignit 1,5 pour 100, par méningite mycosique 1,5 pour 100, par septicémie 3 pour 100 des observations.

3) Systématisation des lésions neurologiques centrales

a) C'est à MALAMUD et SAVER que l'on doit la première étude synthétique des lésions neurologiques observées. A la lumière des 17 observations d'autopsie antérieures, notamment celle de GLASER (1952) et à l'occasion de 3 cas personnels, ces deux auteurs ont proposé une classification basée sur des critères anatomo-cliniques. Ils distinguent :

1) des syndromes cérébraux spécifiques, résultant de lésions vasculaires de type aigu ou chronique : les observations I et II de MALAMUD et SAVER appartiendraient à ce type.
2) Des encéphalopathies toxiques dues à l'insuffisance rénale, donc non spécifiques.
3) Les désordres fonctionnels (notamment psychiques) ne présentent qu'une pathologie cérébrale minime : observation III de MALAMUD et SAVER.

FREQUENCE DE MORTALITE DUE AUX LESIONS NEUROLOGIQUES CENTRALES.- COMPARAISON AVEC LA MORTALITE PAR INSUFFISANCE RENALE (DUBOIS 1966)

	KLEMPERER 1941		HARVEY 1954		LARSON 1961		D U B O I S 1 9 5 6						DUBOIS 1963	
	20 cas		38 cas		52 cas		Traitement inadéquat 33 cas		Traitement adéquat 25 cas		TOTAL 58 cas		135 cas série de 1956 incl.	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Insuffisance rénale	1	5	9	23,7	11	21,2	13	39,4	6	24	19	32,7	46	34
Evolution progressive des lésions neurologiques	5	25	1	2,6	1	1,9	12	36,4	13	52	25	43,1	25	18,4
Méningite (Torula)			1	2,6									2	1,5
Méningite (bactérienne)					1	1,9								
Accidents vasculaires cérébraux			1	2,6									2	1,5
Septicémie	1	5	3	7,9	4	7,7							4	3

b) HARADA (1960) effectua une remarquable étude des lésions neurologiques centrales au cours du Lupus Erythémateux Disséminé à partir des travaux des auteurs précédents.

c) J. LAPRESLE (1962) proposa une classification très proche de la précédente, mais purement anatomique. Cet auteur distingua trois types d'altérations :

- des lésions vasculaires propres au Lupus Erythémateux Disséminé en général
- des lésions parenchymateuses encéphalo-médullaires secondaires à ces troubles vasculaires
- des lésions indépendantes des altérations des vaisseaux.

1) Les lésions vasculaires intéressnet les artérioles et petites artères encéphalo-médullaires et ont les mêmes caractéristiques que celles rencontrées dans les autres viscères.

Les trois séquences décrites par Y. MATOSSI-RAYMOND dans les artères des différents organes sont retrouvées ici :

α) Dégénérescence du collagène sous-intimal, apparition d'une substance colorée en rouge par la méthode de HOTCHKISS-MAC MANUS, d'aspect homogène : la substance fibrinoïde. Les lésions d'endothélio-capillarite évoluent vers la lumière, franchissent la vitrée et dans la lumière artériolaire.

β) Ce dépôt de substance éosinophile s'étend vers la lumière vasculaire qu'il tend à oblitérer partiellement puis en totalité. La vitrée disparaît presque complètement. Par ailleurs les altérations chimiques du collagène atteignent le média et l'adventice.

γ) Après ce stade de lésions aiguës apparaît un stade lésionnel chronique avec réorganisation du tissu conjonctif, apparition, comme il a été dit précédemment, de fibres de collagène et reperméabilisation éventuelle de l'artère.

En plus de ces lésions fondamentales apparaissent des hémorragies en anneaux ou en foyers plus étendus et inconstamment une infiltration périvasculaire de cellules mononucléées d'aspect lymphocytaire.

Les altérations vasculaires sont retrouvées également dans les leptoméninges, ainsi que des amas sous-mésothéliaux de substance fibrinoïde évoquant les corps hématoxyliques de Gross.

2) Les lésions parenchymateuses

disséminées dans le névraxe sont secondaires à des altérations vasculaires. Ce sont des foyers de ramollissement, d'encéphalo-malacie bien particuliers.

"GLASER, MALAMUD et SAVER ont insisté sur l'aspect mité du cortex cérébral moucheté par des petites cicatrices rétractiles réalisant une atrophie granuleuse" : chacune de ces cicatrices correspond à un petit infarcissement de stade variable, depuis une nécrose ischémique aiguë jusqu'à une cicatrice glio-conjonctivale chronique". (J. LAPRESLE, 1962).

Toutes les régions de l'encéphale peuvent être le siège de ces foyers de ramollissement; surtout la substance grise corticale, au voisinage des sillons et notamment les couches superficielles du cortex, les noyaux gris centraux plus rarement, le tronc cérébral; la substance blanche sous-corticale, plus rarement siège de ramollissement, présente surtout des foyers circonscrits de démyélinisation. On retrouve dans le cervelet le même type de lésions : un aspect mité du cortex cérébelleux avec disparition des cellules de Purkinje et dans le noyau dentelé une disparition des neurones est parfois constatée.

MEAGHER, MAC COY et ROSSEL (1961) dans un de leurs cas de Lupus Erythémateux Systémique cité précédemment ayant évolué sous l'apparence d'une tumeur cérébrale temporale droite ont observé après intervention chirurgicale l'existence de cellules L.E. sur les frottis pratiqués à partir des lésions cérébrales par ailleurs typiques.

A l'étage médullaire sont retrouvées les lésions vasculaires et les foyers de ramollissement dans les cordons postérieurs, une raréfaction cellulaire dans les cornes postérieures.

3) A côté des lésions dont l'origine vasculaire est fort probable, ont été décrites des lésions diffuses comme dans le cas de LIAN, SIGUIER, DUPERRAT et SARRAZIN (1947) où, à côté du mécanisme vasculaire, d'autres facteurs doivent s'associer, notamment l'insuffisance rénale avec ses perturbations biologiques. Ainsi peuvent apparaître des lésions sans spécificité lupique, évoquant une "encéphalopathie toxique", voire même des désordres dits fonctionnels avec des lésions encéphaliques réduites au minimum comme l'ont signalé MALAMUD et SAVER (1954).

4) Deux ordres de faits doivent être soulignés

α) La description d'hémorragies sous-arachnoïdiennes (observation de TREMAINE, de HANRAHAN, cas I et de LESSOF).

Plus rarement la constatation d'hémorragies cérébro-méningées : TUMULTY et HARVEY cas I, BERRY et HODGES, cas III.

β) L'absence de corrélation anatomo-clinique a été notée dans un certain nombre d'observations : cas de SCHWOB, BONDUELLE et DUPERRAT, cas de BERTRAND et BONNET, cas III de HANRAHAN, de J. O'CONNOR et MUSHER. Par ailleurs STERN et ROBBINS, MINTZ et FRAGA ont insisté sur la rareté, voire l'absence de lésions aiguës encéphaliques dans certains cas, contrastant avec la sévérité du tableau clinique neurologique terminal. Peut-être pour ces auteurs, doit-on invoquer le rôle de la corticothérapie qui précisément fut massive dans tous ces cas.

Ces faits rejoignent, à l'opposé des observations de GLASER (1960), les constatations de GOLD et YAHR, de BERRY et HODGES, soulignant l'absence de toute lésion vasculaire au voisinage de certains foyers malaciques.

III - EN CONCLUSION

Cette étude anatomique après la systématisation des lésions du Lupus Erythémateux Disséminé (atteinte du tissu conjonctif prédominante, à topographie vasculaire et périvasculaire; atteinte nucléaire avec les corps hématoxyliques de GROSS) a permis, à partir de cas rapportés dans la littérature, notamment ceux de GLASER, de MALAMUD et SAVER, de préciser les différentes modalités des lésions rencontrées : lésions vasculaires et périvasculaires spécifiques avec leur retentissement parenchymateux, lésions diffuses sans spécificité liées à plusieurs mécanismes vasculaires parfois, mais plus fréquemment toxique.

*
* *

T R O I S I E M E P A R T I E.

Plan de la troisième partie.

I - Les cinq observations anatomo-cliniques.

II - Commentaires.

A - Validité du diagnostic du Lupus Erythémateux Disséminé.

B - Caractéristiques anatomo-cliniques des cinq cas étudiés.

I - Les cinq observations anatomo-cliniques.

C A S N° I

Madame SOT.... P., âgée de 53 ans, fut admise dans le service du Professeur R. GARCIN, le 7 juillet 1960 pour un lupus Erythémateux Disséminé avec manifestations neurologiques associées.

I - HISTOIRE CLINIQUE.

1) Le début des troubles cliniques remonte à novembre 1959. Ils motivent l'admission de la malade dans le service du Professeur Jean BERNARD à l'höpital Saint-Louis. Les troubles sont alors caractérisés par :

. Une altération de l'état général avec asthénie marquée, un amaigrissement important, une hyperthermie autour de 39° C.

. Des épisodes polyarthralgiques avec inflammation manifeste des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes.

. Une éruption cutanée constituée d'une dizaine d'éléments pseudo-angiomateux nasaux et péribuccaux.

Le diagnostic de Lupus Erythémateux Disséminé évoqué, fut confirmé par les examens biologiques :

. L'accélération de la vitesse de sédimentation avec négativité des hémocultures.

. Une anémie discrète avec une leucopénie à 3200 globules blancs (79% de polynucléaires neutrophiles).

. Et surtout la mise en évidence de cellules L.E. dans le sang, in vitro, (méthode de ZIMMER et HARGRAVES) avec phénomène L.E. de HASERICK très fortement positif (le 30 mars 1960).

Il n'existait pas d'insuffisance rénale.

Une corticothérapie entreprise (prednisone 30 mg par jour) entraina une amélioration clinique indiscutable.

2) En avril 1960, après diminition du traitement corticoïde pendant un mois, apparut un épisode confusionnel aigu avec désorientation, agitation qui s'accompagna rapidement d'une altération de l'état général avec hyperthermie, élévation de la vitesse de sédémentation. Des périodes de somnolence de durée croissante firent place à un coma accompagné de troubles végétatifs majeurs (chute tensionnelle, troubles respiratoires et trophiques) et des crises convulsives généralisées répétées. Le liquide céphalorachidien était normal. Un tel tableau évoquait un processus encéphalitique aigu. L'état clinique critique pendant 48 heures s'améliora brusquement ; le coma regressa, faisant place à un état confusionnel identique à l'épisode initial. Les jours suivants furent constatés un déficit moteur distal aux membres supérieurs surtout à gauche, une amyotrophie de la main gauche qui suggeraient une atteinte de neurone périphérique.

3) La malade fut admise le 7 juillet 1960 dans le service du Professeur GARCIN.

Son état général était alors médiocre. Apyrétique sous 30 mg de prednisone quotidiens, elle présentait un état confusionnel important qui devait s'atténuer les jours suivants.

L'examen neurologique mit en évidence :

. Une diminution modérée, mais diffuse de la force musculaire segmentaire intéressant le membre supérieur notamment les fléchisseurs de la main et les interrosseux dorsaux à gauche. Le déficit moteur prédominait néanmoins aux memebres inférieurs et particulièrement aux loges antéro-externes des jambes.

. L'amyotrophie était globale et important particulièrement nette aux mains (éminence thénar rt hypothénar).

. Si les reflexes aux membres supérieurs étaient normaux, par contre les réflexes rotuliens et achiléens étaient abolis ainsi que les reflexes cutanés abdominaux. Les reflexes cutanés plantaires étaient en flexion.

. Il n'existait pas de troubles sensitifs tant superficiels que profonds.

. Les troubles sphérictériens étaient importants avec incontinence.

. Les troubles trophiques persistaient avec escarres sacrées et fessières.

. Le reste de l'examen clinique était normal. L'absence d'éruption lupique, de manifestations articulaires devait être souligné.

- Ainsi la Maladie Lupique était dominée par les troubles neuropsychiatriques. La prednisone fut maintenue en association avec la chloroquine.

Des examens complémentaires furent alors pratiqués :

. L'examen ophtalmologique fut normal.

. L'électroencéphalogramme (le 11 juillet 1960) était discrétement altéré de façon diffuse, avec un rythme de base très lent très instable, et quelques éléments paroxystiques à type de pointes très dégradées sans prédominance hémisphérique stable. Ce tracé évoquait l'existence d'une discrète souffrance cérébralé généralisée, symétrique, sans signe de foyer.

. L'électrodiagnostic permit de noter le 19 juillet "une lenteur des contractions galvaniques des muscles de la main comme dans une atteinte neurogène, mais avec une conversation de l'excitabilité par le nerf et les courants brefs". (Dr. P. MATHIEU).

. Une biopsie musculaire pratiquée le 20 juillet 1960 après coloration par hématéine-éosine et par le trichrome de Masson, mit en évidence "une prolifération sarcolemmique diffuse et sur l'un, des prélèvements au moins, une atteinte musculaire sévère avec atrophie des fibres et quelques dégénérescence graisseuse.

Malgré l'étendue de ces lésions dont la topographie est difficilement identifiable, une certaine tendance des atteintes musculaires prédomine sur quelques fascicules et le fait que les fibres soient intéressées sur toute leur longue, plaident en faveur d'une atteinte neurogène". (J. LAPRESLE).

Ainsi cette malade présentait une Maladie Lupique authentique ou dominaient des manifestations neurologiques centrales et peuphériques.

4) EVOLUTION.

- Deux rectorragies imposèrent l'interruption de la corticothérapie le 17 juillet. La chloroquine seule fut poursuivie à raison de 400 mg par jour.

- Dès lors, l'état général lentement et inexorablement s'aggrava.

. En septembre, les troubles psychiques s'accentuèrent ; l'état confusionnel fut permanent avec désorientation temporo-spatiale, associé à un certain degrés d'euphorie.

L'atteinte périphérique progressa : aux membres supérieurs, l'amyotrophie était globale aux extrémités distales, asymétriques cependant avec prédominance gauche. Le déficit moteur interessait les muscles fléchisseurs et les interosseux. Il n'existait pas de troubles reflexes.

Aux membres inférieurs, l'amyotrophie était symétrique intéressant les muscles extenseurs de la jambe et le quadriceps crural avec déficit moteur correspondant et aréfléxie ostéo-tendineuse.

. Au début de janvier 1961, des troubles digestifs importants apparurent avec vomissements et une épisode transitoire de diarrhée sans étiologie organique retrouvée par exploration radiographique.

Le 8 janvier, apparut brusquement, un délire aigu avec agitation, mouvements incessants des membres supérieurs, hallucinations visuelles et auditives, sans hyperthermie. L'électroencéphalogramme ne montra pas de signes importants de souffrance cérébrale. Sous neuroleptiques les troubles psychiques s'atténuèrent.

Le 31 janvier, la malade présenta un tableau identique délire aigu avec agitation suivi d'un collapsus irréversible. Décès.

II - ETUDE ANATOMIQUE.

A - CONSTATATIONS ANATOMIQUES.

L'autopsie fut pratiquée le 1er février 1961.

Elle mit en évidence seul un épaississement pleural séro-fibrineux, bilatéral, assez important.

Aucune altération significative n'a été notée à l'examen microscopique du Système Nerveux Central. L'examen microscopique des viscères fut strictement normal.

B - ETUDE HISTOLOGIQUE.

De nombreux fragments ont été prélevés :

1) dans toutes les régions du Système Nerveux central.

2) au niveau du plexus lombaire et du muscle psoas.

3) sur d'autres viscères, rein, foie, rate, moelle osseuse, poumon, surrénale...

Les colorations ont été les suivantes :

Pour le Système Nerveux Central : hématéine-éosine, trichrome de Masson, Nissl, Wolcke, Bielchowsky...

I°) EXAMEN DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL.

- Dans l'encéphale, un certain nombre de lésions vasculaires sont retrouvées. Elles sont rares, mais typiques dans les cortex frontaux et surtout occipitaux où l'on note dans les couches superficielles et

moyennes de petites zones nécrotiques centrées par un vaisseau. La prolifération gliale de type surtout astrocytaire est modérée, le cortex en regard est légérement déprimé.

Dans la substance blanche, on note quelques zones de nécrose limitées, l'une d'entre elles, siège dans le pole frontal, elle est la plus récente et est remplie de corps granulo-graisseux.

Deux ramollissements plus importants sont retrouvées dans les noyaux gris centraux du coté droit ; le premier, très étendu, kystique, occupe la plus grande partie de la tête du noyau caudé au niveau de la jonction Putamen-caudë. Le deuxième, plus petit, siège dans la partie supérieure du Putamen droit. Dans ces deux zones, on trouve en abondance, des corps granulo-graisseux dont certains sont chargés de pigments hémosidérosiques. La gliose est discrète autour du premier ramollissement, plus importante à la périphérie du deuxième où existent astrocytes augmenté de volume et prolifération microgiale.

Les parois de petites artérioles sont souvent épaissies et hyalinisées. Il existe de nombreuses images de péri-vascularite avec infiltrat constitué de cellules lymphocytaires, en particulier dans la substance blanche. On remarque par ailleurs, une vaso-stase diffuse.

Les méninges sont épaissies, infiltrées avec présence de nombreux macrophages chargés de pigment hémosidérosique.

Les cavités ventriculaires sont dilatées.

- Le tronc cérébral, le cervelet, la moelle ne présentent aucune lésion.

2°) EXAMEN MICROSCOPIQUE D'UN NERF PERIPHERIQUE ET DU MUSCLE.

Sur les fragments du plexus lombaire on note seulement une prolifération schwanienne peu importante, quelques zones de démyélinisation et par endroits une dégénérescence fibrinoïde limitée du collagène périveineux avec présence en un point d'un dépot amorphe hématoxylique. Les altérations demeurent discrètes.

Le fragment du muscle psoas étudié est le siège par contre de lésions importantes et diffuses : il existe des images de dégénérescence musculaire interessant toute la longueur des fibres, se groupant très nettement en fascicules et s'accompagnant d'une prolifération modérée, d'ailleurs, des noyaux (fig 3). Ces altérations sont caractéristiques d'un processus neurogène.

3°) VISCERES.

On retrouve les lésions vasculaires caractéristiques du L.E.D. au niveau des reins, du foie, et de la rate.

- REINS ; les capillaires de la plupart des glomérules ont leurs cellules endothéliales tuméfiées avec un cytoplasme hyalin. La lumière est diminuée, l'espace capsulaire est réduit. Plusieurs d'entre-eux présentent des thrombi hyalins. Certains capillaires ont leur membrane basale épaissie ébauchant des lésions de type "WIRE-LOOP". Quelques artérioles afférentes présentent des lésions caractéristiques de dégénérescence fibrinoïde sous intimale.

. Lésions tubulaires : les tubes contournés proximaux ont un aspect uniforme, bordés d'un épithélium ne présentant pas de signes fonctionnels. Dans les tubes collecteurs existent des cylindres hyalins parfois calcifiés.

. Tissu interstitiel : on retrouve quelques infiltrats lymphocytaires avec de rares polynucléaires neutrophiles tant dans la corticale qu'autour des petits vaisseaux.

- FOIE : dans quelques espaces-porte, existent des infiltrats faits de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles avec parfois des plages de dégénérescence fibrinoïde dans les parois des artérioles. Il existe par endroits une prolifération de l'endothélium, parfois même des images de thrombus obstruant la lumière.

Le parenchyme hépatique présente peu de lésions en dehors des altérations vasculaires. Il existe autour de quelques veines centro-lobu-

laires des figures de nécrose congestive et de surcharge graisseuse d'intensité modérée, on note une discrète hyperplasie des cellules de KUPFFER. Les travées conjonctives sont normales.

- RATE : la rate est entourée d'une capsule légérement épaissie. Plusieurs artères folliculaires sont le siège de nécrose fibrinoïde sous-endothéliale et d'une fibrose adventicielle en "bulbe d'oignon". Par ailleurs, existe une hyperplasie diffuse et modérée des cellules réticulaires des cordons de BILLROTH.

- COEUR : il n'existe pas de lésions endocardique.

. Le myocarde montre l'existence d'un foyer de nécrose musculaire ancien avec cicatrice conjonctive et un autre foyer de myocardite interstitielle. Par ailleurs, existe une petite hémorragie récente, une deuxième plus ancienne avec présence de macrophages contenant de l'hémosidérine.

. Dans l'épicarde, les nerfs visibles présentent par endroits une raréfaction des cellules de Schwann. Au niveau de l'un deux, on note un épaississement de l'épinèvre tandis que un autre est entouré d'un infiltrats lymphocytaire.

- POUMONS : il n'existe qu'un foyer d'atelectasie et une congestion vasculaire.

- MOELLE OSSEUSE : on constate une diminution nette tant des granulocytes adultes que des éléments de la série érythrocytaire.

III - CONCLUSION.

1) Malade de 53 ans qui, 5 mois après les premières manifestations cutanées et articulaires d'une Maladie Lupique confirmée par la mise en évidence du phénomène L.E. a présenté :

- Des troubles psychiques : épisode confusionnel aigu avec anomalies électro-encéphalographiques diffuses, suivi d'un coma regressif, transitoirement aggravé par des crises convulsives généralisées réitérées

sans signe de localisation neurologique. Ces manifestations psychiatriques améliorées par la corticothérapie s'accentuèrent après l'arrêt de celle-ci, sous chloroquine.

A la phase terminale de l'affection, 9 mois plus tard, deux épisodes délirants aigus avec phénomènes hallucinatoires furent observés.

- Une neuropathie périphérique intéressant les quatre membres, progressive, à prédominance distale.

La malade mourut 14 mois après le début clinique dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire.

2) L'étude histologique retrouva les lésions caractéristiques du Lupus Erythémateux Disséminé dans les reins, la rate et le foie.

a) Les lésions du Système Nerveux Central étaient remarquables par :

. Les altérations vasculaires :

- atteinte pariétale de petites artérides corticales

- lésions de péri-vascularite prédominant dans la substance blanche.

- stase vasculaire diffuse.

. Les altérations parenchymateuses secondaires : foyers d'encéphalomalacie.

- anciens, dans les cortex frontaux et occipitaux.

- récents dans la substance blanche, dans le lobe frontal droit.

- récents, dans les noyaux gris centraux droits (ramollissement kiptique de la tête du noyau condé, à la partie supérieure du putamen).

. Les lésions méningées, épaissies avec infiltration macrophagique.

b) Les lésions nerveuses périphériques : le nerf étudié était le siège d'une prolifération schwanienne, d'un processus de démyélinisation avec par endroits, des plages de dégénérescence fibrinoïde du collagène peri-

veineux avec présence en un point de corps hématoxiliques de GROSS. Enfin le processus atrophique constaté dans le psoas était de type neurogène.

ooOoo

C A S N° II

Mademoiselle COL...M, née le 2 mars 1945, fut hospitalisée le 19 septembre 1962, dans le service du Professeur GARCIN, pour parésie du membre inférieur gauche, dans un contexte antécédent de chorée.

I - HISTOIRE CLINIQUE.

1°) L'HISTOIRE CLINIQUE avait débutée 5 ans plus tôt, en effet :

a) En 1957, à l'âge de 12 ans, la malade avait été hospitalisée à Troyes pour mouvements choréiques, contemporains d'arthralgies localisées au poignet, sans troubles cardiaques associés.

L'ensemble des troubles avait débuté en dehors de tout épisode rhino-pharyngé, un mois après les premières règles.

Les explorations biologiques témoignaient d'un processus inflammatoire modéré : vitesse de sédimentation à 40 et 65 mm. à la première et à la deuxième heure ; la fibrinemie à 3,60 grammes par litre ; les anti-streptolysines à 100 unités.

L'évolution fut favorable par association de penicilline, de preduisone et de salicylate de soude ainsi que de la chlorpromazine.

b) Ultérieurement en mars 1958, en septembre 1960, en janvier 1961, la malade fut hospitalisée successivement à Paris et à Troyes, puis de nouveau à Paris, pour un tableau clinique proche du précédent, mais remarquable dans tous les cas par :

- La prédominance des mouvements choréiques sur l'hémicorps droit

- La conjonction des troubles psychiques avec irritabilité et anxiété.

- L'apparition d'une atteinte cardiaque avec un souffle systolique à pexien d'insuffisance mitrale (ECG normal).

- La discrétion des arthralgies.

- Un syndrome biologique franchement inflammatoire avec vitesse de sédimentation à 80 mm à la première heure, contrastant avec une fibrénémie, des taux d'antistreptobysins strictement normaux ; une leucopenie (4000 leucocytes) sans anémie, ni thrambopenie.

En aucun cas la recherche de streptocoque dans les sites rhénopharyngés ne fut positive.

Un électroencéphalogramme en janvier 1961 révéla une dysrythmie lente à l'hyperpnée, notamment dans les régions bifrontales.

L'évolution clinique et biologique fut totalement favorable sous l'effet des corticoïdes associés à la chlorpromazine ; seules persistèrent les anomalies électroencéphalographiques.

2) L'hospitalisation à la Salpétrière, dans le service du Professeur R. GARCIN, en septembre 1962, fut motivée par l'apparition de troubles neurologiques nouveaux :

A - En effet, le 5 aout 1962, apparut une parésie du membre inférieur gauche, d'installation brutale, sans précession de syndrome infectieux et de troubles sensitifs.

Ce déficit moteur s'associait à une diminution du reflexe rotulien et à une abolition du reflexe achiléen à gauche.

Le reflexe cutané plantaire demeurait en flexion aux membres supérieurs, il existait une hyperréfléctivité ostéo-tendineuse cubitale et stylo-radiale. Il n'y avait pas de signe d'Hoffman.

La vitesse de sédimentation était de 30 mm et 70 mm à la première et deuxième heure, la fibrinémie à 6 g/litre. A l'électroencéphalogramme, l'existence d'anomalies lentes, diffuses conduisit à la prescription de dihydan (10 centigrammes par jour) et de gardénal (5 centigrammes par jour) en association à la dexamethasone (1 mg par jour).

B - Dans le service du Professeur GARCIN, un mois plus tard, chez cette malade apyrétique, le déficit moteur avait totalement régressé. Seules persistaient, non modifiés :

. Les troubles réflexes.

. Les anomalies électroencéphalographiques.

L'électroencéphalogramme du 28 septembre 1962, concluait à : "tracé discrétement anormal, montrant une activité de base désorganisée, des rythmes lents thétâ ou deltâ, relativement importants, symétriques sans signes de souffrance hémisphérique au foyer".

Par ailleurs, la VS était à 60 et 80 mm à la première et deuxième heure.

L'électorphorèse objectivait une hypo alpha 1 et alpha 2 globulinémie et une hypergammaglobulinémie (albumine : 56 g/l α_1 et α_2 globuline : 5 g/l, β globuline : 9 g/l, γ globulines 30 g/l). Le taux des antistreptolysines était de 80 unités par ml, la fibrinémie à 2,80 g/l, la glycémie à 0,84 g/l, urée : 0,34 g/l. Il n'existait aucun signe d'insuffisance rénale.

Discrète anémie (GR 3.600.000) et une leucopénie (3800 GB). Les réactions sérologiques de la syphilis étaient négatives. L'examen du fond d'oeil et le liquide céphalo-rachidien étaient normaux ainsi que les radiographies cranio-rachidiennes.

La malade fut traitée par PREDNISONE (40 mg. par jour) Pénicilline (2 millions d'unités par jour) et GARDENAL (10 cg par jour).

A la sortie du service, fin septembre 1962, le traitement se limita au GARDENAL. Les troubles neurologiques, les anomalies électroencéphalographiques, les perturbations biologiques n'avaient pu être rapportés à une étiologie précise.

3) EVOLUTION.

- Dès lors, et pendant 9 mois, l'état clinique de la malade demeura satisfaisant, sans manifestations choreiques ou parétiques.

- Le 31 mai 1963, elle fut hospitalisée à Troyes dans un état grave : coma profond progressivement installé la nuit, avec hyperthermie à 40°, un syndrome méningé franc et un purpura cutanéo-muqueux.

La ponction lombaire ramena un liquide purulent :

. 10.000 éléments (100 % de polynucléaires altérés)

. I,09 g/% d'albumine

. 0,24 g/% de sucre

A l'examen direct, les cultures ne permirent d'isoler aucun germe (notion d'antibiothérapie par voie intra-musculaire les jours précédents).

Le traitement antibiotique fut mis en oeuvre, comportant :

. Pénicilline : 20 millions d'unités par voie veineuse.

. Chloramphénicol : 1,5 G par voie intra-musculaire.

. Streptomycine intra-thécale : 50 mg.

. Gantrisine : 10 g.

Quelques heures plus tard, vers 21 heures, l'état général s'aggrave brutalement :

a) apparition d'un état de mal comitial durant plus de 2 heures, les crises débutant par le membre inférieur gauche et d'évolution ascendante, intéressant le membre supérieur gauche, l'hémiface gauche, avant de se généraliser.

b) au sortir de l'état de mal, s'installa un collapsus cardio-vasculaire réversible sous l'action de la noradrénaline et d'hémisuccinate d'hydrocortisone, mais compliqué d'une oligo-anurie qui dura 48 heures.

Les jours suivants, en dehors de la chute thermique, de la regression du syndrome méningé clinique et biologique (le 12 juin : albuminorachie à 0,50 g/l, 32 éléments), le coma persistait.

L'apparition d'une hémiplégie gauche, avec paralysie faciale centrale gauche motiva son admission dans le service du Professeur BASTIN à l'hôpital Claude Bernard.

Ainsi était réalisé un tableau de MENINGO-ENCEPHALITE :

- Si le tableau de signes méningés devait s'améliorer transitoirement le 15 juin : la rachicenthèse ramena un liquide clair, avec 4 éléments, albumunorachie à 0,30 G/l, la glylorachie à 0,75 g/l et la chlorurachie à 6,45 g/l.

- Ainsi, à partir du 17 juin, la persistance du coma, avec un électroencéphalogramme fortement perturbé (conclusion de l'EFG du 18 juin 1963 : "tracé très détérioré de façon diffuse comportant en plus une ébauche paroxystique dans les régions postérieures et emporales à prédominance gauche"), l'installation d'une insuffisance cardiaque globale, avec galop, les troubles respiratoires la reascension thermique à 40°, associés à une insuffisance rénale (urée à 1,30 g/l, protéinurie à 0,40 g/l), anémie à 1.700.000 GR et une thrombopenie à 120.000, devait rendre l'état de la malade particulièrement précaire.

La recherche d'anticoagulants circulants, s'avéra positive le 19 juin. Il existait par ailleurs, un allongement du temps de coagulation du plasma recalcifié (temps de Hawell : 3 mm).

La malade mourut le 21 juin 1963, dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire.

II - ETUDE ANATOMIQUE.

A - CONSTATATIONS ANATOMIQUES :

L'autopsie pratiquée le 21 juin 1963, a révélé trois ordres de faits importants :

. Deux foyers de nécrose dans l'hémisphère cérébral droit.

. Une "endocardite" mitrale.

. Des modifications macroscopiques des reins.

Les détails du protocole sont les suivants :

1°) EXAMEN DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL.

- Les leptoméninges sont fines et transparentes.

- Après section vertico-transversale des hémisphères, on note dans l'hémisphère droit, la présence de deux petits foyers de nécrose corticale, l'un dans la partie postérieur du cortex, l'autre dans le lobule paracentral.

- Le tronc cérébral, le cervelet, la moelle ne présentent pas de lésions macroscopiques.

2°) EXAMEN DES ORGANES INTRA-PERITONEAUX.

- L'ouverture de la cavité abdominale montre l'existence d'une faible quantité de liquide teinté de bile.

- Le foie est très augmenté de volume. Son poids est de 2500 gr. Pâle, de surface irrégulière, son aspect est normal à la coupe. La vésicule biliaire très distendue, de la taille d'une grosse poire, fait saillie au bord inférieur du lobe droit.

- La rate est augmentée de volume. Son poids est 450 gr. Pas d'image d'infarctus récent ou ancien.

- Les reins sont aussi augmentés de volume : rein droit : 150 gr, rein gauche : 160 gr.

A la coupe, les cavités pyelo-calicielles paraissent dilatées et contiennent de l'urine purulente. La région corticale est pâle, les pyramides sont très congestives.

- Les surrénales sont de poids et d'aspect normal : la médullaire est le siège d'une autolyse, la corticale est normale.

- Pancréas : normal.

- Le tube digestif : particulièrement l'intestin grêle à un aspect marbré, avec quelques plages hémorragiques à la jonction du mésocolon et de l'intestin. La muqueuse jéjunale, iléale, colique, coecale est très hyperhémiée, hémorragique par endroits. Tous les ganglions mésocoliques sont hyperhémiés.

3°) EXAMEN DES ORGANES INTRA-THORACIQUES.

- Les deux plèvres présentent des adhérences très nombreuses avec les poumons. Il n'existe pas de liquide pleural.

Poumon droit : dans son lobe inférieur présence d'un infarctus récent.

A la coupe les deux poumons laissent soudre du pus des conduits bronchiques. Pas d'images macroscopique d'abcès.

- Coeur : la surface de l'épicarde est le siège de deux foyers hémorragiques dans le sillon auriculo-ventriculaire gauche.

. Après ouverture de la cavité auriculaire gauche, on constate l'abscence de sténose mitrale. Les deux valves mitrales sont le siège d'un épaississement modéré de leur bord libre, sans modification des commisures, sans épaississement ni rétraction des cordages.

Légérement en arrière du bord libre, une série de petites végétations verruqueuses, de taille variables allant de la tête d'épingle à un pois, et formant une couronne autour de l'orifice mitral.

. Les ventricules gauche et droit sont normaux ainsi que la valvule aortique.

. Le myocarde est normal.

B - ETUDE HISTOLOGIQUE.

Les lésions prédominent sur le Système Nerveux Central.

1°) SYSTEME NERVEUX CENTRAL :

Des fragments ont été prélevés dans toutes les régions du Système Nerveux Central et les colorations ont été effectuées : Hémateine, éosine, trichrone de Masson, Nissl, Wolcke.

Dans le cerveau existent trois types de ramollissements :

- Des foyers multiples de ramollissement récents dans le cortex frontal, insulaire et occipital droit, foyers, petits, superficiels, et d'aspect variable, laminaire ou arrondis. A leur niveau existent ;

. de nombreux macrophages chargés d'hémosidérine

. une réaction microgliale avec corps granulo-graisseux associés à une astrocytose.

- A proximité de ces foyers, on observe des artérioles très remaniées, dans leur structure avec oblitération partielle ou complète de la lumière vasculaire par une prolifération histiocytaire et épaississement de la média.

- A la périphérie de ces ramollisements on note une dilatation des expaces péri-vasculaires et des images de peri-vascularite avec infiltration par des cellules rondes.

- Des foyers de ramollissements plus anciens, plus volumineux, microkystiques à la partie supérieur du putanen droit et dans le lobule paracentral droit. Ces formation microkystiques dont la périphérie est formée par une réaction histiocytaire, dense, contiennent des macrophages et des débris cellulaires ou voie de phagocytose.

- Des zones de spongiose, petites, diffuses, mais particulièrement nombreuses dans le cortex occipital et frontal droit et gauche. On note à leur niveau la rarefaction de la glie à noyau peu chromatique, un élargissement des espaces péri-vasculaires.

En regard de ces lésions, les leptoméninges sont épaissies et certains vaisseaux sont le siège d'endarterite oblitérante partielle ou totale et de périvascularite avec infiltrats lymphoplasmocytaires.

Dans la protubérance :

On constate une pâleur des faisceaux cortico-spinaux plus marquée d'un côté.

Bulbe et cervelet :

La même paleur des faisceaux cortico-spinaux est retrouvée au niveau bulbaire.

Dans les noyaux dentelés, on note une prolifération macro et microgliale avec quelque disparition neuronale. Un micronodule glial est retrouvé au niveau de l'olive inférieur.

Dans la moelle cervicale, dorsale et lombaire est retrouvée une très discrète pâleur avec réaction gliale peu marquée. Les espaces périvasculaires sont par endroits élargis.

2°) EXAMEN HISTOLIGIQUE des autres VISCERES.

- Des fragments prélevés au niveau du coeur (valvule mitrale et piliers) des poumons, du foie et des reins ont été colorés par l'hématoine-éosine.

a) COEUR

Si l'endocarde auriculaire et le pied d'insertion de la valvule mitrale sont normaux, l'endocarde valvulaire mitral est recouvert d'un exsudat fibrineux. La valvule est constituée par un tissu fibreux assez douce qui par endroits forme des nodules arrondis. En de nombreux points, l'endothélium est ulcéré, avec en profondeur un discret infiltrat inflammatoire.

b) REIN

Le parenohyme rénal est très remanié par une sclérose. La capsule périphérique est fine, non adhérente. Les glomérules sont normaux

ou remplacés par une sclérose dans les régions sous-corticales et entourés d'infiltrats lymphocytaires. Les cellules tubulaires sont pâles, remaniées, souvent desquamées ou picnotiques. Il existe de nombreux cylindres hyalins. Le tissu interstitiel est le siège d'un infiltrat lymphocytaire avec quelques polynucléaires. Les vaisseaux dont la structure est normale, sont fréquemment entourés d'un infiltrat à prédominance lymphocytaire.

Ainsi, il s'agit d'un processus de pyelonephrite sub-aigu sans lésions typiques de Lupus Erythémateux Disséminé.

c) Foie

On constate une discrète stéatose à disposition centrolobulaire, une dilatation deec capillaires sinusoïdes. Il semble exister une prolifération des fibres grillagées. Les espaces porte sont normaux.

d) Les poumons

sont le siège par endroits d'une alvéolite oedémateuse, ailleurs et plus fréquemment d'une alvéolite macrophagique et fibrineuse. Il existe de rares infiltrats périvasculaires de cellules lymphocytaires.

III - CONCLUSION.

- Malade qui dès l'âge de 12 ans (1957) a présenté des épisodes polyarthralgiques, des troubles de l'humeur et surtout des mouvements choréiques prédominants sur l'hémicorps droit, qui persistèrent de façon discontinue jusqu'en 1961.

En 1962, apparition d'un parésie brutale et transitoire du membre inférieur gauche avec hyporéflectivité rotulienne et aréflexie achilléenne contrastant avec une hyperréflexie aux membres supérieurs, sans signe d'HOFFMAN.

En 1963, installation d'un coma avec état de mal convulsif après un début focal crural, au cours de l'évolution d'une méningite purulente. Après guérison de la méningite, persistance du coma et apparition d'une hémiplégie gauche avec paralysie faciale centrale gauche.

Il existait, des perturbations électroencéphalographiques, avec ébauches paoxystiques de pointes dans les régions postérieures temporales surtout à gauche.

Le diagnostic de Lupus Erythémateux Disséminé n'a pas été évoqué cliniquement. Il n'a donc pas été pratiqué de recherche du phénomène L.E. ni d'exploration immunologique.

Il existait une insuffisance rénale avec anémie et thrombopénie, une accélération de la vitesse de sédimentation, une hypergammaglogulinémie, une hypo $\alpha 1$ et $\alpha 2$ globulinémie. La fibrinémie, les antistreptolysines étaient normales.

La malade mourut dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire, 6 ans après le début clinique, à 18 ans.

- L'étude histologique révéla une endocardite mitrale et des lésions majeures dans le système Nerveux Central telles qu'elles sont habituellement rencontrées dans le Lupus Erythémateux systémique :

- Dans le cerveau droit, existence de 3 types de ramollissements :

. récents, multiples, laminaires (cortex frontal, insulaire, et occipital)

. anciens, microkystiques (partie supérieure du putamen et lobule paracentral droit)

. foyers de spongiose dans le cortex occipital et frontal droit et gauche.

En regard des lésions corticales, altérations vasculaires méningées.

- Dans la protubérance et le bulbe, pâleur unilatérale des faisceaux cortico-spinaux.

- Dans les noyaux dentelés, existait une disparition neuronale associée à une prolifération macro et microgliale. Dans une olive inférieure était noté un micro-nodule glial.

- A tous les niveaux médullaires, existence d'une discrète pâleur avec réaction gliale peu marquée et élargissement des espaces perivasculaires.

ooOoo

C A S N° III

Monsieur BOS... G., 26 ans, horticulteur, fut hospitalisé le 26 mai 1962 dans le service du Professeur BASTIN à l'hôpital Claude Bernard pour syndrome infectieux sévère àssocié à une éruption maculo-papuleuse interessant le décolleté.

II - HISTOIRE CLINIQUE.

1°) Le DEBUT des troubles remontait à mai 1960.

Le malade consulta alors son médecin pour une angine érythémato-pultacée qui régressa sous traitement antibiotique simple (Pénicilline et Sulfathiazine).

La réascension thermique à 40°, l'apparition de troubles psychiques de type dépressif (chez ce sujet jeune ayant présenté un épisode dépressif analogue en octobre 1959, avec tentative de suicide par tranquilisants et dont l'évolution avait été favorable sous thérapeutique thymoleptique). Une éruption érythémateuse généralisée jointe à un amaigrissement important (16 kilogs en trois mois), la constation d'une protéinurie à 9 gr. par litre, motivèrent son hospitalisation huit plus tard.

2°) A l'ENTREE dans le service, il présentait :

a) Un syndrome cutanéo-muqueux :

. Une stomatite aiguë avec langue vernissée, une éruption bulleuse sur les piliers antérieurs et postérieurs, un piqueté hémorragique sur le voile.

. Une éruption cutanée constituée par un érythéme homogène non prurigineuse, localisée, n'interessant que le visage et la partie supérieure du thorax.

. Sur le fond duquel, se détachait une éruption papuleuse de 2 à 3 mm. de diamètre sur les épaules et la face antérieure du thorax.

. Jointe à une desquamation en de nombreuses régions primitivement érythémateuses : le bras droit, les cuisses et la face antérieure des genoux.

. Une balanite bulleuse.

b) Une altération de l'état général, très sévère, avec hyperthermie à 39°8, sans hépatomégalie ni splénomégalie, avec adénopathies cervicales hautes à gauche, modérées, non inflammatoires. Il existait par ailleurs, une otite moyenne gauche associée à une infection broncho-pulmonaire avec râles bronchiques diffus dans les deux champs pulmonaires.

La vitesse de sédimentation était à 83 mm à la première heure, 110 mm à la deuxième heure. Il n'existait pas d'anémie, ni d'hyperleucocytose. Les hémocultures réitérées s'avérèrent toutes régulièrement négatives ainsi que les recherches du bacille de KOCH.

Les autres exploration sérologiques destinées à objectiver une étiologie infectieuse, furent parfaitement négative (séro-diagnostic de Widal. Réactions de fixation du complément à l'égard des virus de la grippe, de l'ornithose, de la psittacose, des réactions d'agglutination des Ricketsies et Néoricketsies).

c) Il existait, en dehors de tout syndrome oedèmateux et d'hypertension artérielle, des signes biologiques d'insuffisance rénale. Certes, si l'urée se maintenait à 0,25 g par litre, la protéinurie demeurait voisine de 9 g/l. Le test d'Addis mettait en évidence une hématurie microscopique avec 4000 hématies-minute.

Il existait, par ailleurs, une cylindrurie granuleuse importante, sans infection urinaire.

d) L'examen neurologique était strictement normal ; notamment il n'existait pas de syndrome méningé.

La ponction lombaire ramena un liquide légérement xanthochromique (la manoeuvre de Quekensted-Stookey était normale). Il existait une albuminorachie à 0,55 g/l.

La chlorurachie, la glycorachie, étaient normales ainsi que la cytologie.

3°) EVOLUTION.

- Après une amélioration clinique transitoire avec chute thermique à 37°5, sous pénicillothérapie (6 millions d'unités par jour), et Nystatine (2 millions d'unités par jour), le 8 février 1962, furent constatés, en même temps qu'une réascencion thermique autour de 39°5 contemporaine d'une aggravation de l'état général, pour la première fois dans l'histoire de ce malade, l'apparition de troubles neurologiques.

Ceux-ci constituaient en un syndrome pyramidal localisé au membre inférieur droit avec hyper reflectivité ostéo-tendineuse et diffusion trépidation épileptoïde du pied et reflexe cutané plantaire en extension.

- Les jours suivants, le tableau neurologique devait se compléter.

Le 20 juin 1962 chez ce malade devenu indifférent et apathique, furent constatés ;

a) L'extension du syndrome pyramidal aux membres inférieurs avec signe de Babinski bilatéral. Il n'existait pas de troubles sensitifs associés permettant de préciser un niveau lésionnel.

b) Un déficit moteur interessant les membres inférieurs et particulièrement les adducteurs, les psoas et les fessiers, et à un degrè moindre, les deux quadriceps cruraux, les muscles des loges antéro-externes des jambes plus marqué à droite.

Dans le territoire de ce déficit moteur, une amyotrophie, qui devait s'accentuer, était déjà perceptible.

Une discrète atteinte de la sensibilité superficielle au chaud et au froid, au niveau de la région péri-anale, de fesses et à la face postérieure des cuisses dans le territoire de S2.

Il n'existait pas de troubles de la sensibilité tactile. La sensibilité profonde était normale. Par ailleurs, des troubles sphinctériens avec incontinence complète étaient notés.

Cette atteinte motrice jointe aux troubles de la sensibilité et aux troubles sphinctériens, évoquait un syndrome radiculaire de la queue de cheval.

c) Il existait par ailleurs un déficit moteur bilatéral intéressant les muscles des ceintures scapulaires, les biceps et le triceps brachial droit et gauche, les muscles abdominaux et une atteinte discrète du diaphragne.

d) Enfin des myalgies étaient particulièrement vives aux membres supérieurs surtout au niveau du biceps droit et à la racine des membres inférieurs.

e) Il n'existait aucune atteinte des nerfs crâniens.

4°) EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

a) L'examen du fond d'oeil (2 juillet 1962) notait sur des papilles aux limites nettes, l'existence des deux côtés d'exsudats blanchatres superficiels, passant au-dessus des vaisseaux, d'aspect ouaté évoquant des nodules dysoriques dont le nombre paraissait avoir augmenté depuis le précédent examen quinze jours auparavant.

Il n'existait pas d'hémorragies.

b) Les radiographies cranio-rachidiennes étaient normales.

c) L'électroencéphalogramme du 3 juillet 1962 concluait : "EEG plat dans son ensemble, lent, sans rythme alpha comportant une activité lente, parfois un peu rythmique et plus voltée sur les régions temporales.

Il n'existe pas de réactivité à l'ouverture des yeux et sous stimulation photique. Il s'agit donc d'une détérioration lente et plate sans signes de focalisation ni réactivité".

d) Ainsi, la notion d'une altération importante de l'état général avec hyperthermie au long cours, de troubles neuro-psychiques les anomalies du F.O. chez un sujet jeune devaient faire envisager l'éventualité d'une "collagènose".

Le DIAGNOSTIC de LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE, en période évolutive, devait être établi par :

. La découverte le 20 juillet 1961 de cellules de Hargraves dans le sang avec mise en évidence du facteur L.E. de Haserick.

. Les réactions immunologiques objectivant l'existence d'anticorps anti-acide désoxyribonucléique avec réactions de précipitation et de fixation du complément positive.

La réaction de fixation du complément avec nucléoprotéines était aussi positive.

. Electrophorèse :

- une hypoalbuminémie à 32 % : . alpha 1 globuline = 5,1 %
  . alpha II globulines : 6,9 %
  . bêta globulines : 14,2 %
- une augmentation nette des gammaglobulines : 41,8 %

Si le diagramme immunophorétique ne montrait pas l'habituelle diminution des bêta-globulines, il était parfaitement compatible avec le diagnostic de L.E.D. en période évolutive :

- Assez nette diminution de la sérum-albumine
- Augmentation assez nette de la bêta $_2^A$ - globuline
- Augmentation très modérée de la bêta 2 macro-globuline

assez nette augmentation des gamma-globulines

- Les autres fractions protéiques révélées par l'immun-sérum en particulier l'alpha 2 - macrogloguline, et la bêta I-A globuline, étaient sensiblement normales.

. La recherche de cryoglobuline était par ailleurs négative.

4°) CONDUITE THERAPEUTIQUE, EVOLUTION.

a) Après échec de la chloroquine employée à raison de 400 mg par jour pendant 38 jours, notamment inefficacité à l'égard de la fièvre, la corticothérapie (Prednisone 30 mg. pro die), dut être interrompue au 8e jour après l'apparition de troubles psychiques importants (22 juillet 1962) où dominait l'agitation psychomotrice avec aggressivité alternant avec de courtes phases dépressives avec idées de suicide.

L'évolution de ces troubles psychiques fut favorable après l'arret de la Prednisone et sous l'action de la chlorpromazine. La conscience redevint claire et distincte et le comportement normal.

Malgré son inefficacité antérieure et compte tenu des troubles psychiques rattachés alors aux corticoïdes, la chloroquine fut de nouveau utilisée mais sans succès.

b) A partir du 26 juillet, fut utilisée l'ACTH en perfusion veineuse à raison de 150 U.I. au début puis à doses progressivement décroissantes, remplacée progressivement à partir du 15 septembre par la Prednisone.

c) L'évolution clinique fut alors remarquable par un certain nombre de faits sous l'action du traitement anti-inflammatoire :

. Contrastant avec une discrète amélioration neurologique, disparition des troubles de la sensibilité superficielle.

- Regression incomplète des troubles sphinctériens.

- Disparition des troubles psychiatriques.

- Apparition successivement de plusieurs incidents :

- épanchement pleural droit puis gauche.

- foyers pulmonaires disséminés avec opacités parahilaires bilatérales floconneuses.

- stomatite due à une infestation par candida albicans

- infection urinaire à bacille pyocyanique contemporaine d'une aggravation de l'insuffisance rénale avec ascencion progressive de l'urée sanguine à 0,90 g/l puis 1,10 g/l, hématurie.

Décès le 22 septembre 1962 dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire au cours d'une septicémie à bacille pyocyanique.

II - ETUDE ANATOMIQUE.

A - CONSTATATIONS ANATOMIQUES :

L'autopsie pratiquée le 22 septembre 1962 n'a pas révélé de lésions macroscopiques majeurs du Système Nerveux Central.

Les lésions viscérales diffuses, par ailleurs, constatées, étaient en rapport avec la septicémie à bacille pyocyanique.

Le détail du protocole est le suivant :

1°) EXAMEN DU Système Nerveux Central :

Le cerveau était légérement augmenté de volume avec une ébauche d'engagement temporal un peu plus marquée au niveau de l'hémisphère droit. Il existait une petite hémorragie récente sur la face antérieure de la protubérance et du bulbe.

Après section vertico-transversale des hémisphères, on notait une dilatation des cavités ventriculaires. Il n'existait pas de lésions corticales. Le tronc cérébral, le cervelet et la moelle dorsale et lombaire avaient un aspect normal. La moelle cervicale ne fut pas prélevée.

Les leptoméninges étaient épaissies par endroits notamment dans les régions bi-temporales.

2°) Examen des organes intra-abdominaux.

. La Rate pesant 300 gr. était augmentée de volume. Il n'existait pas d'abcès à la coupe.

. Le Foie pesant 1500 gr., à surface régulière, mais pâle. Son aspect était normal à la coupe.

. L'oesophage intra-abdominal, et la cavité gastrique avaient leur muqueuse tapissée d'un feutrage blanchatre, très évocateur d'une mycose.

. L'intestin grêle, le colon étaient normaux.

. Les reins volumineux et de consistance molle.

= Poids = rein droit : 190 gr.
rein gauche : 180 gr.

La coupe des reins mit en évidence des abcès multiples.

Les cultures pratiquées à partir du pus prélevé permirent d'identifier le bacille pyocyanique.

Il existait une dilatation urétérale globale bilatérale. Les deux uretères contenaient un pus verdâtre abondant.

3°) Examen des organes intra-thoraciques.

. Il existait un épanchement pleural bilatéral peu important, citrin.

. Les poumons étaient normaux.

. Le péricarde, le coeur ne présentaient aucune lésion macroscopique.

B - ETUDE HISTOLOGIQUE.

1°) Système Nerveux Central :

Des fragments ont été prélevés dans toutes les région du Système Nerveux Central et les colorations suivantes ont été utilisées : hématéine-éosine, Nissl, Wolcke.

- Dans le cerveau, on note une prolifération fibroblastique très marquée des leptoméninges et en de nombreux endroits les artérioles sont épaissies et hyalinisées, les veinules sont dilatées avec une organisation fibroblastique de l'espace péri-vasculaire.

Dans le cortex temporal quelques lésions malaciques microscopiques sont retrouvées : elles sont très limitées, superficielles, n'occupant que les premières couches du cortex et centrées par un vaisseau radiaire dont la paroi est souvent épaissie, avec une prolifération conjonctive sous-endothéliale ; leur lumière est souvent partiellement obstruée par une substance rouge brillant à l'hématéine-éosine safran, évoquant la dégénérescence fibrinoïde. A la périphérie de ces artérioles existe un infiltrat de cellules rondes.

- Le tronc cérébral et le cervelet ont une structure normale.

- La moelle est le siège d'une spongiose intéressant au niveau lombaire, les deux faisceaux pyramidaux et la presque totalité des cordons postérieurs avec un maximum sur la ligne médiane et en arrière. Au niveau dorsal s'étendant par surcroît en avant dans la totalité du cordon antéro-latéral. La région cervicale n'a pas été prélevée.

La coloration de Nissl ne met en évidence qu'une très modérée gliose, plus nette cependant dans les deux faisceaux pyramidaux croisés que dans le reste des cordons.

En conclusion, cet examen montre :

. quelques lésions micromalaciques du cortex, bien classiques dans le Lupus Erythémateux Disséminé.

. une spongiose étendue de la moelle réalisant anatomiquement une sclérose combinée sub-aiguë.

. des altérations vasculaires et méningées non spécifiques.

2°) Le fragment de muscle psoas prélevé, est le siège d'une prolifération sarcolemmique diffuse avec de plus des infiltrats de cellules rondes habituellement péri-vasculaires.

3°) Examen histologique des autres viscères :

- Rein :

Le parenchyme rénal présente quelques micro-abcès surtout dans la région corticale où les glomérules ont disparu.

Les tubes sont pâles, leur lumière est obstruée par des cellules desquamées ou des cylindres granuleux. La congestion vasculaire est importante.

- Foie :

Il existe des images de dégénérescence des hépatocytes surtout dans les zones péri-portales avec stéatose marquée par endroits. Les capillaires sinusoïdes péri-portaux sont très congestifs.

Aucune image d'abcès n'a été rencontrée.

Les images de Kiernan sont le siège d'une infiltration modérée à prédominance lymphocytaire.

- Le pancréas, le tube digestif, les poumons ont une structure sensiblement normale.

III - CONCLUSION.

1) Malade qui présenta à l'âge de 24 ans, en 1960, une altération de l'état général avec hyperthermie, une éruption cutanéo-muqueuse et un état dépressif sans signes neurologiques objectifs en dehors d'un liquide cephalo-rachidien xantochromique avec albuminorachie modérée. En 1962 apparition d'un syndrome pyramidal bilatéral aux membres inférieurs, d'un syndrome radiculaire de la queue de cheval, d'une parésie des muscles des ceintures scapulaires, des biceps et triceps brachiaux, d'une parésie diaphragmatique et des muscles abdominaux.

L'électroencéphalogramme n'objectiva qu'une détérioration lente et plate sans signes de focalisation ni réactivité.

Des nodules dysoriques furent notés au fond d'oeil.

Au 8e jour de la corticothérapie apparition de troubles psychiques avec agitation psycho-motrice entre-coupée de phases de depression, disparaissant après arrêt de l'hormonothérapie et ne réapparaissant pas secondairement malgré la reprise progressive de cette thérapeutique.

Le Lupus Erythémateux Disséminé fut authentifié par la mise en évidence du phénomène L.E. (cellules de Hargraves et phénomène L.E. de Haserick) et par les études immunologiques (anticorps anti D.N.A.). Existence d'une insuffisance rénale progressive dans les derniers mois.

Le malade mourut 28 mois après le début clinique dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire contemporain d'une septicémie à bacille pyocyanique.

2) L'étude histologique révéla :

1°) Dans le cerveau, les lésions typiques du Lupus Erythémateux Systémique :

. lésions des parois vasculaires corticales, épaissies et hyalinisées.

. foyers d'encéphalomalacie dans le cortex temporal (en superficie, dans les premières couches corticales).

2°) Dans la moelle dorsale et lombaire, des lésions remarquables encore jamais observées au cours de cette affection ;

. spongiose intéressant les deux faisceaux pyramidaux, la presque totalité des cordons postérieurs, les cordons antéro-latéraux.

. associé à une gliose interessant les deux faisceaux pyramidaux.

Ainsi, était réalisé un tableau de sclérose combinée sub-aiguë.

3°) Des altérations vasculaires et méningées non spécifiques.

ooOoo

C A S N° IV

Madame DUP... M., âgée de 39 ans, fut admise dans le service du Professeur WORMS, à l'hôpital LARIBOISIERE, le 27 novembre 1961, après quatre hospitalisations antérieures, dans un tableau d'insuffisance rénale majeure au cours de l'évolution d'un Lupus Erythémateux Disséminé.

I - HISTOIRE CLINIQUE.

A - Chez cette malade dont le seul antécédent pathologique fut une tuberculose pulmonaire droite en 1940, à 18 ans, traitée par pneumothorax et d'évolution favorable.

. Le début des troubles cliniques remontait à octobre 1955. La malade fut alors hospitalisée dans le service du Professeur DEGOS à Saint Louis pour altération de l'état général avec hyperthermie à 39°, asthénie amaigrissement notable de 24 kilogrammes en 8 mois, myalgies particulièrement vives aux membres inférieurs.

Il existait une éruption violacée aux contours peu nets, en aile de papillon à cheval sur l'arête du nez, atteignant latéralement les régions malaires, n'atteignant pas les paupières et le front. Cette éruption par endroits, était recouverte de fines squames. Elle réalisait le classique aspect en vespertilio.

. Les examens biologiques avaient alors mis en évidence :

- une accélération de la vitesse de sédimentation (65 mm à la première heure, 95 mm à la deuxième heure).

- une thrombopénie à 110.000 éléments par MM3 sans anémie ni leucopenie.

- une insuffisance rénale :

. urée sanguine : 0,65 g/l
. protéinurie : 0,60 g/l
. Hématurie microscopique : 38.000 hématies minute au test d'ADDIS.
. présence de cylindres granuleux.

. Le diagnostic de Lupus Erythémateux Disséminé avait êté porté après mise en évidence dans le sang de cellules de HARGRAVES (méthode de ZIMMER et HARGRAVES) et du facteur LE de HASERICK.

Un traitement par prednisone (30 mg par jour) fut alors entrepris, de durée non précisée.

B - A partir de 1959, la malade fut régulièrement suivie à la consultation du service du Professeur WORMS, où elle fut hospitalisée successivement :

1°) En novembre 1959, pour angine érythémato-pultacée, d'évolution favorable sous antibiothérapie.

Nouveau bilan rénal : urée sanguine : 0,80 g/l
. Protéinurie : 1,75 g/l
. Persistance d'une hématurie microscopique et d'une cylindurie granuleuse.

2°) En aout 1960, pour une nouvelle poussée aiguë avec hyperthermie à 39°, associée à une série de troubles où dominaient :

. les céphalées, très vives, mal localisées parfois hémicranies droite ou gauche, à début et à fin souvent brusque, de durée variable, accompagnées d'un certain état d'anxiété.

. de troubles digestifs, notamment des vomissements bilieux avec syndrome douloureux de l'hypocondre droit.

. mais surtout des algies localisées aux membres inférieurs, notamment aux mollets et aux faces plantaires, très vives, à type de striction paroxystique , alternant avec des paresthésies, une impression d'engourdissement.

L'examen Nourologique demeura, cependant, toujours normal.

. Examens complémentaires :

- vitesse de sédimentation accélérée (114 mm à la première heure, 132 mm à la deuxième heure).

- Electrophorèse :

. Hypoalbuminémie à 39 %
. $_1$globulines : 6 %
. $_2$globulines : 12 %
. globulines : 10 %
. Hypergamma globulinémie à 33 %

- Il existait une anémie modérée à 3 millions d'hématies par mm 3, normochrome et normocytique, avec thrombopénie (100.000 mar mm 3) sans leucopénie.

- Le test au latex sur lame était négatif.

- L'examen du fond d'oeil retrouva à droite, en périphérie de la papille, deux hémorragies et un exsudat blanchâtre, ovalaire et cotonneux.

L'altération de l'état général, les troubles fonctionnels, précédents, s'atténuèrent rapidement après reprise de la corticothérapie (Prednisone : 20 mg par jour pendant 30 jours), remplacée secondairement par chloroquine (500 mg ; puis 300 mg par jour).

3°) En octobre, puis en novembre 1960, la réapparition des phénomènes douloureux aux membres inférieurs, des céphalées, motivèrent une troisième et une quatrième hospitalisation.

Chaque fois, la reprise temporaire de la corticothérapie fit disparaitre ces algies.

Progressivement, s'accentua l'insuffisance rénale et apparut une insuffisance respiratoire, avec aspect granité des bases pulmonaires.

4°) Un an plus tard, lorsque la malade fut hospitalisée le 27 novembre 1961, elle réalisait un tableau de néphropathie chronique au stade terminal avec hyperazotémie, acidose métabolique et hyperkalièmie.

Durant cette hospitalisation, la recherche de cellules de HARGRAVES s'avéra négative ainsi que la recherche d'anticorps anti-acide désoxyribonucléiques (le très fort pouvoir anticomplémentaire du sérum, géna l'interprétation des réactions de fixation du complément) et la recherche d'anticorps anti-leucocytaires.

L'immunoélectrophorèse objectiva une très discrète diminution des β_1 A. globulines, une augmentation modérée de la β_2 A. globuline, une nette augmentation des gamma-globulines. Il n'existait pas de gamma globulines immuno-chimiquement anormales.

Les autres fractions protéiques révélées par l'immun-sérum, la sérum-albumine, l' α_2 macro-gloguline, la lipoprotéine lente, avaient un aspect sensiblement normal.

Décès le 7 janvier 1962.

Au total, Lupus Erythémateux Disséminé ayant débuté à 32 ans, avec manifestations cutanées, algiques (céphalées, algies des membres inférieurs), et insuffisance rénale, avec anémie et thrombopénie.

II - ETUDE ANATOMIQUE.

A - Constatations anatomiques :

L'autopsie pratiquée le 8 janvier 1961 ne permit aucune constatation majeure.

Les détails du protocole sont les suivants :

1°) Examen du Système Nerveux Central :

- Les leptoméninges sont légérement opalescentes.

- Il n'existe pas d'athérosclérose des vaisseaux de la base, ni d'atrophie corticale.

- Il n'existe aucune anomalie macroscopique des hémisphères.

- Le tronc cérébral, le cervelet, la moelle, ne présentent pas de lésions macroscopiques.

2°) Examen des Organes Intra-abdominaux :

Les organes intra-abdominaux sont normaux.

3°) L'examen des Organes Intra-thoraciques a révélé un épaississement considérable des plèvres pariétales surtout à gauche, sans épanchement pleural.

Les poumons, l'appareil cardio-vasculaire sont normaux.

B - ETUDE HISTOLOGIQUE :

Les lésions constatées, intéressant à un moindre degré le Système Nerveux Central, siègent surtout :

- dans le muscle, et sont de nature plus névritique que vasculaire.

- dans le rein, la rate, le pancréas, les plèvres et les poumons, et sont de nature vasculaire telles qu'elles sont habituellement rencontrées dans le Lupus Erythémateux Disséminé.

1°) SYSTEME NERVEUX CENTRAL :

Des fragments ont été prélevés dans toutes les régions du Système Nerveux Central à l'exception de la moelle et les colorations suivantes sont été réalisées : Hématéine-éosine, Nissl, Wolcke.

- Dans le cerveau, la seule anomalie constatée est une congestion des vaisseaux avec élargissement de l'espace péri-vasculaire et présence en leur périphérie d'une mince couche cellulaire constituée d'astrocytes et l'oligocytes augmentés de volume. Cette congestion est particulièrement nette dans le cortex frontal et occipital droit et gauche.

Il n'existe pas de lésions des parois des vaisseaux dont la lumière est toujours perméable, ni de foyer de ramollissement.

Les noyaux gris centraux, le tronc cérébral, le cervelet ont une structure normale.

- Il existe un épaississement des lepto-méninges avec présence de nombreuses anomalies vasculaires dans les sillons corticaux présence de substance homogène, éosinophile dans la région sous-intimale discrète atteinte de fibres musculaires de la média associée parfois à des lésions de l'adventice (lésions dégénératives).

- La moelle n'a pu être étudiée.

En conclusion :

Cet examen montre :

- Une congestion des vaisseaux corticaux avec infiltrat astrocytaire et oligocytaire en périphérie.

- Un épaississement des lepto-méninges avec lésions vasculaires classiques du Lupus Erythémateux Disséminé.

2°) Le fragment de JAMBIER ANTERIEUR étudié :

présente plusieurs foyers de dégénérescence tantôt cireuse, tantôt vacuolaire, des myofibrilles, sans réactions inflammatoires interstitielles. Dans ces zones, les filets nerveux sont remaniés par une vacuolisation des gaines de Schwann qui témoignent des lésions névritiques intenses dégénératives.

3°) EXAMEN HISTOLOGIQUE des autres VISCERES :

a - REINS :

Les deux fragments de rein sont le siège de remaniements diffus portant électivement sur les glomérules dont les capsules sont presque toutes épaissies et légérement scléreuses et dont chaque floculus est plus ou moins homogénéisé par un épaississement éosinophile homogène de la trame réticulo-endothéliale. Il existe de multiples aspects en anneaux. Des synéchies entre la capsule de Bowman et le floculus sont fréquentes. Les tubes dont les cellules sont pâles, parfois d'aspect dégénératif, contiennent des cylindres hyalins et parfois granuleux.

Le tissu interstitiel est remanié par une sclérose légérement inflammatoire. Les artérioles terminales ont une paroi fréquemment homogénéisées par une dégénérescence fibrinoïde.

b - Le FOIE :

est remanié par une atrophie diffuse des travées qui sont bordées par des cellules endothéliales hyperplasiques. On ne retrouva aucune modification vasculaire flagrante. Les espaces porte ont une structure normale.

c - La RATE :

congestive, présente une sclérose dans la majorité des parois artérielles dont l'intima est épaissie par une infiltration homogène éosinophile.

d - Le PANCREAS :

a une morphologie exocrine sensiblement respectée mais contient plusieurs petits foyers de nécrose parenchymateuses, avec début de margination leucocytaire.

Les artérioles ont fréquemment une paroi épaissie et homogénéisée. Les ilots de Langherans sont tantôt normaux, tantôt nécrosés.

Par ailleurs, il existe une sclérose interstitielle diffuse à maximum péri-canaliculaire. La majorité des canaux excréteurs terminaux sont revetus par une muqueuse métaplasique et certains contiennent de petites calcifications en voie d'organisation.

e - TUBE DIGESTIF :

Les fragments d'intestin grêle et de colon ne présentent pas de lésions muqueuses flagrantes, mais leur sous-muqueuse est parcourue par une extraordinaire prolifération nevromatcuse diffuse du plexus de MEISNER sans aucune réaction inflammatoire interstitielle. Les plexus d'AUERBACH sont par contre nettement atrophiques, voire totalement absents et la couche musculaire périphérique longitudinale de l'intestin grêle notamment, présente des signes de dystrophie débutante.

f - PLEVRES et POUMONS :

- Le fragment de plèvre étudié est transformé en un bloc scléreux contenant quelques reliquats de dépot fibrinoïde surchargés de sels calcaires.

- Les fragments pulmonaires présentent de nombreux foyers disséminé d'alvéolite oedémateuse, infiltrés par une grande quantité de macrophages chargés d'hémosidérine qui témoignent de suffusions hémorragiques anciennes.

Les parois alvéolaires sont parfois épaissies et homogénéisées par une infiltration eosinophile. Il n'existe pas de modifications vasculaires manifestes sauf au niveau de quelques capillaires artériolaires bronchiques dont la média est le siège d'une nécrose fibrinoïde.

g - APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE -

- L'endocarde, le myocarde, le péricarde ont une structure normale.

- L'aorte est le siège d'une endoartérite feuilletée modérée.

h - LA PEAU :

ne présente aucune lésion manifeste.

AINSI, il existe des lésions rénales glomérulaires très importantes, correspondantes aux lésions classiques décrites dans le Lupus Erythémateux Disséminé.

Par ailleurs, sont retrouvées :

- Une myosite dégénérative secondaire à des lésions plus multinévritiques que vasculaires.

- Des modifications profondes de l'innervation du tube digestif.

- Une atrophie diffuse du parenchyne hépatique sans nécrose, une pancréatite à la fois chronique scléreuse diffuse et aiguë nécrosante segmentaire.

- Un très grand nombre d'artérioles de tous ces organes présentent une dégénérescence plus ou moins marquée de leur paroi.

III - CONCLUSION.

1) Malade chez laquelle le diagnostic de Lupus Erythémateux Disséminé fut porté en 1955 à l'âge de 33 ans par la mise en évidence du phénomène L.E. étudié lors d'une éruption cutanée faciale en vespertilio, contemporaine d'une altération de l'état général avec hyperthermie et myalgies des membres inférieurs.

Elle présenta en 1960 un syndrome algique intense, paroxystique avec céphalées, algies des membres inférieurs alternant avec des paresthésies, syndrome non accompagné de troubles neurologiques objectifs.

L'examen du F.O. retrouva à droite des exsudats cotonneux, blanchâtres, péri-papillaires associés à des hémorragies.

L'électroencéphalogramme ne fut pas pratiqué.

En dehors du phénomène L.E. retrouvé, il existait d'importantes pertubations biologiques : accélération de la vitesse de sédimentation, une hypoalbuminémie, avec hyper γ globulinémie à 33 %, à l'immuno-électrophorèse, une diminution de la β_1 A globuline, une augmentation de la β_2 A et des γglobulines ; une insuffisance rénale majeure avec anémie et thrombopénie.

La malde mourut d'insuffisance rénale progressive 7 ans après le début de l'histoire clinique.

2) Les lésions neurologiques centrales révélées par l'examen histologique consistaient en :

- Une congestion des vaisseaux corticaux avec infiltrat astrocytaire et oligocytaire en périphérie.

- Un épaississement des lepto-méninges avec des lésions vasculaires classiques dans le Lupus Erythémateux Disséminé.

ooOoo

C A S N° V

I - HISTOIRE CLINIQUE.

Madame BOR... N., âgée de 30 ans, multigeste et primipare, fut hospitalisée en janvier 1962 à la maternité de l'hôpital LARIBOISIERE pour phlébite du membre inférieur gauche avec hyperthermie à 39°, au sixième mois d'une grossesse.

Sous thérapeutique anticoagulante, l'évolution fut favorable en dehors d'oedème post-phlébitique résiduels. Cet épisode pathologique n'eut aucun retentissement sur la grossesse. Les trois premiers mois de cette grossesse avaient été marqués par un amaigrissement important de 8 kilogs ayant nécéssité l'interruption de son activité professionnelle.

Nouvelle hospitalisation fin février 1962 pour altération de l'état général avec fébricule entre 38° et 38°5. La malade se plaignait alors d'une asthénie importante, de myalgies diffuses et surtout de polyarthralgies, notamment aux genous, coudes et poignets.

L'examen clinique ne révéla qu'une pâleur marquée. Il n'existait aucun phénomène inflammatoire articulaire ou péri-articulaire. L'examen cardio-vasculaire, neurologique, était strictement normal.. L'abscence d'hépatomégalie et de splénomégalie fut notée.

Les examens complémentaires montraient alors :

- La Vitesse de Sédimentation était à 93 mm à la première heure, 128 mm. à la deuxième heure chez cette malade par ailleurs anémique (2.700.000 hématies par mm3), leucopénique (4000 leucocytes par mm3 avec formule sanguine normale) et thrombopénique (150.000 plaquettes par mm3).

- Fibrinémie : 5,70 g/l

- Anti-streptolysines : 200 unités par ml.

- Glycémie : 0,90 g/l

- Les réactions sérologiques de la syphilis, la cuti-réaction tuberculinique étaient négatives ; l'électrocardiogramme normal ainsi que les radiographies pulmonaires.

Devant un tel tableau clinique, aucun diagnostic précis ne fut porté. Le traitement après 10 jours de phényl-Butazone, se limita à l'acide salicylique (1 gramme par jour) qui entraina une amélioration de l'état général avec régression de la température autour de 37°5.

Le 13 mars 1962, accouchement naturel, à terme, après un travail de 8 heures d'un garçon vivant, normal, pesant 2720 grammes. La délivrance fut naturelle, complète, non compliquée.

Le lendemain, 14 mars 1962, brusquement s'installa :

1 - Une altération très importante de l'état général avec hyperthermie à 40°, accompagnée de myalgies et de poyarthralgies diffuses et surtout d'une prostration sans désorientation qui rapidement fit place à un coma vigil sans signes de localisation neurologiques.

2 - Par, ailleurs, apparut une éruption maculeuse d'abord localisée à la face, en ailes de papillon, à cheval sur l'arête du nez, puis étendue à la région rétro-auriculaire, au décolleté, enfin généralisée de façon irrégulière à la face antérieure de l'abdomen, dans la région dorsale, à la face dorsale des mains, sur les cuisses, sur la face antéro-externe des jambes et aux orteils. Il s'agissait de macules d'aspect rosé au début, puis violacé, aux limites peu nettes, recouvertes parfois de fines squames.

Puis apparurent des lésions muqueuses intéressant les lèvres, la cavité bucco-phryngée, constituées par de nombreuses pétéchies sur un fond congestif. Il existait enfin une congestion conjonctivale très marquée ; secondairement des taches purpuriques apparurent sur les téguments.

3 - Apparition d'un sub-ictère conjonctival authentifié par la présence de sels et pigments biliaires dans les urines. La rate devint palpable.

4 - Des troubles cardio-vasculaires avec tachycardie à 140, puis à 180, avec chute tensionnelle autour de 9 mm de Hg. de maxima et pincement de la différentielle. Le 15 mars fut perçu un souffle systolique apexien de faible intensité, sans irradiation.

Le 17 mars apparut un rythme à trois temps à l'apex (rythme de triolet) et un souffle diastolique de base au foyer aortique.

Examens complémentaires :

- Les hémocultures pratiquées demeurèrent toutes négatives.

- Vitesse de sédimentation : 78 mm. à la première heure, 115 mm à la deuxième heure.

- Protides totaux : 75 g/l Hypoalbuminémie à 49 g/l, globulines à 26 %, rapport A/G = 1,85.

- Tests de floculation : Mac Lagan : 44 U.M., Kunkel-Zinc : 72 U.M.

- Taux de prothrombines : 94 %

- Hématies : 3.200.000 par mm3

- Leucocytes : 18.500 par mm3 (Polynucléaires Neutrophiles : 82 %
  Lymphocytes : 4 %
  Grands Lymphocytes : 7 %
  Monocytes : 2%
  Myélocytex : 4 %
  Métamyélocytes : 2 %

- Plaquettes : 150.000 par mm3

- Urée sanguine : 0,60 g/l (16 mars)
  0,75 g/l (17 mars)
  1,35 g/l (19 mars)

- La protéinurie était de 1,5 g/l. Il existait une cylindrurie granuleuse. Par contre, il n'existait ni hématurie microscopique, ni infection urinaire.

- Certains examens ne furent pas pratiqués : électrophorèse, sérique, immunoélectrophorèse, examen ophtalmologique, rachicenthèse et électroencéphalogramme.

Après avoir refuté le diagnostic de septicémie, d'endocardite bactérienne le diagnostic de Lupus Erythémateux Disséminé évoqué cliniquement, fut confirmé par les examens immunologiques. (Professeur Agrégé SELIGMAN). C'est ainsi que furent positives, la recherche de facteurs antinucléaire par immunofluorescence (positive jusqu'à 1/500 avec une forte intensité et un aspect homogène des noyaux observés), la réaction de fixation du complément avec nucléoprotéines, la recherche des anticorps anti-acide desoxyribonucléiques et la recherche d'anticorps antileucocytaires (par des réactions de précipitation et de fixation du complément).

Le traitement institué associa une antibiothérapie massive :

- Pénicilline : 50 millions d'unités par voie veineuse.

- Tétracycline : 2 grammes par jour par voie intramusculaire.

- Propiocine : 1,50 grammes.

et une corticothérapie :

- Hémisuccinate d'hydrocortisone : 75 mg par jour par voie I.V.

Cette thérapeutique demeura totalement inefficace, n'entraina aucune modification du tableau clinique notamment aucune amélioration du coma vigil.

La malade mourut le 20 mars 1962 dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire irréversible.

II - ETUDE ANATOMIQUE.

A - CONSTATATIONS ANATOMIQUE :

L'autopsie pratiquée le 20 mars 1962 n'a pas révélé de lésions macroscopiques du Système Nerveux Central.

1°) L'examen des organes abdominaux ne présente rien d'anormal en dehors d'un foie très augmenté de volume pesant 2.800 grammes, de surface régulière, résistante, et normal à la coupe.

La rate est également augmentée de volume, pesant 300 grammes.

L'appareil urinaire a un aspect macroscopique normal.

2°) L'examen des organes intra-thoraciques à révélé ;

- Un discret épanchement péricardique voisin de 150 cm3

- Une hypertrophie ventriculaire gauche franche. Le coeur pèse 490 gr. Les cavités droites ne sont pas très discrètement dilatées.

- Les artères pulmonaires sont normales, par contre sur les artérioles distales se trouvent de multiples thrombi responsables d'infarctus pulmonaires limités. Les veines pulmonaires sont normales. L'oreillette gauche est très dilatée, flasque à paroi musculaire atrophique, mais avec un endocarde normal. Cette dilatation est due à une sténose mitrale modérée, calcifiée présentant au niveau de la commisure externe une masse de la taille d'une cerise à large base d'implantation chevauchant petite et grande valve. Il s'agit d'une masse d'extrémité oblongue s'engageant dans l'orifice mitral en réduisant ainsi une surface déjà diminuée. L'appareil sous-valvulaire est peu modifié. Le ventricule gauche est le siège d'une hypertrophie musculaire concentrique réduisant nettement la chambre de remplissage.

Il existe une sténose aortique discrète avec une absence de coaptation des valves responsables d'une insuffisance aortique avec une lésion de jet à la partie supérieure du septum à l'aplomb des valves aortiques. Les artères coronaires sont normales.

- Les plèvres sont normales, les poumons sont le siège, à la coupe, de multiples infarctus limités.

B - ETUDE HISTOLOGIQUE :

Les lésions constatées intéressent avant tout le Système Nerveux Central et les reins.

1°) SYSTEME NERVEUX CENTRAL :

Des fragments ont été prélevés dans toutes les régions du Système Nerveux Central à l'exception de la moelle et les colorations suivantes ont été utilisées : Hématéine-éosine, Nissl, Wolcke.

Les lésions sont essentiellement de trois types :

a) petits foyers de nécrose autour des artérioles terminales avec présence de macrophages chargés de pigments hémosidérosiques.

b) petits foyers de spongiose avec perte de substance, raréfaction de la glie et pâleur des noyaux gliaux restants.

c) petits foyers de gliose macro et microgliale.

- Dans le CORTEX FRONTAL, au niveau de la jonction substance blanche substance grise, on trouve les trois types de lésions, dans la F1 c'est le premier type qui est observé, tandis que le deuxième et le troisième type sont surtout trouvés au niveau de F2 et F3. Dans le sillon qui sépare FI et F2, on note une hémorragie méningée.

Le cortex orbitaire droit est le siège d'un foyer du deuxième type.

- Dans le CORTEX TEMPORAL DROIT et toujours à la jonction blanc-gris, on trouve dans T3 quelques foyers, certains étant des zones de spongiose avec raréfaction de la glie, certains avec gliose macro et microgliale.

Un discret degré de congestion vasculaire est à signaler à ce niveau-là, ainsi qu'une très mince couronne gliale autour de quelques vaisseaux.

T2 est le siège d'un petit foyer de spongiose au niveau du fond du sillon dans la substance grise ; le cortex hippocampique est le siège d'un petit foyer de spongiose.

- Dans le CORTEX TEMPORAL GAUCHE, TI est le siège de deux petits foyers de réaction macro et microgliale autour d'un vaisseau.

Au niveau de T4, on note une dilatation des espaces péri-vasculaires.

- NOYAUX de la BASE :

a) A droite, la partie externe du Putamen est le siège d'un foyer du troisième type.

La tête du Noyau caudé est le siège de quelques micro-foyers de ramollissement avec gliose et raréfaction tissulaire de voisinage. Sont à noter aussi quelques petits foyers d'extra-vasation sanguine.

Le Thalamus présente de nombreux foyers du troisième type et surtout du deuxième type.

Au dessous du Locus Niger existe un petit foyer du deuxième type.

b) A Gauche, le putamen est le siège de quelques petits foyers tantôt avec spongiose tantôt avec réaction macro et microgliale.

Au dessus du putamen, on note la présence de quelques foyers du troisième type et la tête du noyau caudé est le siège de lésions du deuxième type et du troisième type.

Quelques foyers sont à signaler dans le thalamus, certains d'entre eux étant du troisième type et certains sont beaucoup plus petits. Un petit foyer de spongiose est noté au niveau du pallidum.

- PROTUBERANCE :

. Il existe un petit foyer de spongiose avec réaction macrogliale au niveau du pied de la protubérance d'un côté ainsi qu'une réaction macro et microgliale dans un foyer du pédoncule cérébelleux supérieur de l'autre coté.

. Les leptoméninges sont un peu épaissies avec présence d'hématies.

- BULBE et CERVELET :

. L'olive inférieure droite est le siège de nombreux petits foyers de gliose macro et microgliale avec raréfaction des neurons.

Dans le hile de la même olive, quelques vaisseaux sont dilatés avec élargissement de l'espace peri-vasculaire.

. L'olive de l'autre coté présente les mêmes lésions, cependant moins nombreuses.

. Dans les noyaux dentelés des deux cotés, mais avec une prédominance du coté droit, existent de nombreux petits foyers diapédétiques.

. Des petits foyers du même genre sont retrouvés dans l'album cerebelleux et dans la couche moléculaire.

2) Etude histologique des autres viscères.

a) REINS :

Les reins ont une morphologie globale peu modifiée.

. L'analyse à fort grossissement des glomérules montre que près de la moitié d'entre eux sont porteurs d'altérations assez récentes focales ou segmentaires. Elles sont constituées par une prolifération de noyaux et par de petites zones d'épaississement qui ne présentent pas les caractères de la nécrose fibrinoïde.

Plusieurs glomérules sont infiltrés par de nombreux polynucléaires éosinophiles ; d'autres contiennent des micro-thromboses soit au niveau de l'artériole éfférente soit au niveau des sommet des anses.

Les capsules de BOWMAN sont légérement épaissies. Certains glomérules ont une structure entièrement normale.

. Les tubes ont une morphologie normale ; ils sont régulièrement dispersés dans un stroma légérement scléreux. Dans certains tubes existent des cylindres albumineux et quelques calcosphérites.

Au total : Images de glomerulite segmentaire et focale récente à la fois membraneuse et microthrombosante qui n'atteint qu'une partie des glomérules et qui ne présentent pas les caractères classiques du Lupus Erythémateux Disséminé.

b) Les autres prélévements cutanés, musculaires ont une structure normale.

Les poumons présentent quelques petits foyers d'infarctus récents.

III - CONCLUSION :

1) Malade âgée de 30 ans, multigeste et primipare, qui présenta en février 1962, au 7e mois d'une grossesse, une altération transitoire de l'état général avec myalgies, polyarthralgies, anémie, leucopénie et thrombopénie. Le lendemain de l'accouchement normal à terme d'un enfant vivant, le 14 mars 1962, altération brutale de l'état général, hyperthermie, prostration puis coma vigil sans signe de localisation neurologique ; coma contemporain d'une éruption cutanéo-muqueuse, d'un purpura avec subictère et splénomégalie et insuffisance cardiaque progressive.

L'examen ophtalmologique et l'électroencéphalogramme ne furent pas pratiqués.

- Le diagnostic du Lupus Erythémateux Disséminé fut établi par les examens immunologiques (positivité des diverses variétés de facteurs antinucléaires). Par ailleurs, existait une insuffisance rénale majeure avec anémie et thrombopénie.

La malade mourut dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire, 4 jours après l'accouchement, au terme d'une grossesse révélatrice d'une maladie lupique d'évolution suraiguë.

2) L'examen histologique révéla des lésions neurologiques intéressant le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet et constitués essentiellement par des lésions de trois types :

. foyers de ramollissements récents

. foyers de spongiose avec perte de substance, raréfaction de la glie et pâleur des noyaux gliaux restants.

. petits foyers de gliose macro et microgliale.

Ces différents types de lésions furent retrouvés dans le cortex frontal à la jonction sustance blanche-grise, dans le cortex temporal droit et gauche, dans les noyaux de la base (putamen, tête du noyau caudé, thalamus, à droite et à gauche, locus niger à droite, pallidum à gauche) et aussi dans la protubérance.

L'olive inférieure droite était le siège de foyers macro et microgliale avec raréfaction des noyaux, congestion vasculaire, élargissement des espaces péri-vasculaires.

Foyers diapédétiques retrouvés dans les noyaux dentelés, l'album cérébelleux et la couche moléculaire cérébelleuse.

ooOoo

II COMMENTAIRES

VALIDITE DU DIAGNOSTIC

DE LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE

A. - ETUDE ANATOMIQUE

Les cinq cas étudiés ont tous été l'objet d'une anatomique qui révéla les lésions vasculaires et parenchymateuses rencontrées habituellement dans le Système Nerveux Central, au cours du Lupus Erythémateux Disséminé.

1 - LA MALADIE LUPIQUE A ETE AUTHENTIFIEE PAR

- la mise en évidence du Phénomène LE dans les cas I III et IV associé à la positivité des réactions immuno logiques dans le cas III.

- Dans le cas V, le phénomène LE n'a pas été recherché mais la présence d'anticorps anti D N A et anti-nucleoprotéines a été vérifiée.

- Dans une seule observation (cas II) le diagnostic ne fut pas évoqué cliniquement, aussi les explorations biologiques spécifiques n'ont-elles pas été entreprises.

2 - DEUX FAITS PARTICULIERS DOIVENT ETRE SOULIGNES :

a) Dans l'observation IV, le phénomène LE ne fut reconnu qu'au début des troubles cliniques (octobre 1955). Ultérieurement (novembre 1961) cette recherche s'avéra négative ainsi que la recherche des anticorps anti DNA (notamment les réactions de fixation du complément) alors qu'existait un très fort pouvoir anticomplémentaire du serum.

Ce fait rejoint la constatation de FORMIJNE et VAN SOEREN (1958): l'adjonction de complément permit l'observation du phénomène LE négatif jusque là chez un sujet présentant une forte activité anticomplémentaire du sérum.

b) Dans l'observation II où aucune enquête immunologique ne fut entreprise, il est remarquable de noter que ce furent les constatations histologiques seules qui firent évoquer le diagnostic. En effet, l'importance des lésions du Système Nerveux Central a tous les niveaux méningés, encéphaliques et médullaires, leur aspect superposable à celui des lésions rencontrées dans les autres observations, l'existence d'une endocardite verruqueuse rendent le diagnostic du Lupo-erythémato-viscerite fort probable.

Par ailleurs, la mise en évidence dans le sérum d'un anticoagulant circulant associé à une anémie (2.600.000 hématies par mm^3) à une thrombopénie (120.000 par mm^3) et un allongement du temps de HOWELL renforce cette probabilité.

Si la specificité des anticoagulants circulants demeure encore discutée les observations, après CONLEY et HARTMAN (1952), sont nombreuses qui soulignèrent leur présence au cours du Lupus Erythemateux Disseminé : LAURELL et NILSSON (1957), MEDAL (1957), LOELIGER (1959). LEE et SANDERS (1955) dans une série de 53 cas de Lupus Erythemateux retrouvèrent 6 fois des anticoagulants circulant associés ou non à une thrombopenie et à un allongement du temps de HOWELL ; FAVRE-GILLY (1959) dans une étude groupant 66 observations de la littérature releva 17 cas de Lupus Erythémateux Disséminé.

Leur nature d'anticorps et plus précisément d'auto-anticorps est probable.

B - CARACTERISTIQUES

ANATOMO-CLINIQUES DES CINQ CAS ETUDIES

I - CARACTERISTIQUES CLINIQUES.

1 - Circonstances d'apparition

Ces observations permettent de retrouver un ensemble de faits cliniques classiques du Lupus Erythemateux Disséminé.

a) Age : Le début clinique de l'affection s'échelonne entre 12 ans (cas II) et 53 ans (cas I) avec un maximum de fréquence chez l'adulte entre 24 et 33 ans (cas III - V et IV)

b) Sexe : la prédominance du sexe féminin est retrouvée ; un malade sur cinq était de sexe masculin.

c) Date d'apparition des troubles neuro-psychiques dans le cadre de la Maladie Lupique.

Les cinq observations permettent de souligner les différentes modalités chronologiques d'extériorisation des manifestations neuro-psychiatriques à toutes les phases évolutives du Lupus Erythemateux Disseminé.

- Dans deux cas, ces manifestations apparurent avant tout tableau caractéristique du L.E.D.

. Dans le cas II, et réserve faite de l'authenticité du Lupus dans cette observation, les mouvements choréiques, les troubles psychiques mineurs précédèrent respectivement de 5 et 4 années la phase aigue de l'affection.

. Dans le cas III, l'existence de troubles dépressifs sévères fut retrouvée 7 mois avant les premières manifestations cutanées lupiques, 19 mois avant la mise en évidence de cellule LE lors de la première recherche .

- Dans un cas (Observ. V) ils appartinrent au tableau malin inaugural de la Maladie Lupique, dans le post-partum immédiat.

- Dans le cas I l'épisode confusionnel aigu puis le coma se situèrent au cinquième mois après l'extériorisation clinique du Lupus Erythemateux, et un mois après la découverte de cellule LE.

- Dans un seul cas (IV), les céphalées, le syndrome douloureux abdominal et des membres inférieurs, les manifestations neuro-rétiniennes n'apparurent que cinq années après le diagnostic clinique et biologique du L.E.D.

2 - Tableaux cliniques.

L'association de manifestations neurologiques et psychiatriques constitue l'éventualité la plus fréquente (cas I-II-III-IV).

Dans le cas V, les symptomes neurologiques furent uniquement subjectifs.

a) Les crises comitiales furent observées dans 2 cas.

- Dans le cas I, au cours d'un tableau d'encéphalite aiguë.

Il s'agissait de crises tonico-cliniques généralisées, dont l'intensité et la répétition firent craindre une issue fatale à brève échéance ; elles disparurent sous corticothérapie.

- Dans le cas II, au cours d'une Meningo-encéphalite fut observé un état de mal convulsif suivi d'une hémiplégie gauche avec paralysie faciale centrale.

b) Les troubles psychiques furent constatés dans 3 observations (I.II.III).

- Dans le cas I, l'épisode confusionnel aigu fut la première expression du processus encephalitique. Il faut souligner la réduction des corticoïdes dans le mois précédent cet incident, l'évolution favorable lors de la reprise de la thérapeutique, et ultérieurement, la réapparition des troubles psychiques après l'arrêt de l'hormonothérapie.remplacée par la chloroquine.

- Dans le cas III, un état dépressif alternant avec une agitation psycho-motrice firent discuter le role inducteur de la Prednisone. En fait l'interruption de celle-ci remplacée par la chloroquine ne modifia l'état psychique qui en redevint normal qu'après reprise de la corticotherapie.

- Dans le cas II, les troubles psychiques demeurèrent mineurs limités à une labilité de l'humeur avec anxiété.

c) Les mouvements choreiques furent retrouvés dans les antécédents du cas II, ainsi que dans l'observation que nous a communiqué le Professeur J. WEILL. Nous avons vu précédemment qu'ils constituent une éventualité rare au cours du L.E.D.

d) Dans le cas V, les manifestations neurologiques subjectives récidivantes furent d'évolution favorable sous corticothérapie.

e) Dans deux cas, les manifestations neurologiques centrales s'associèrent à une atteinte periphérique :

- Dans le cas I, coexistence de troubles psychiques et de neuropathie périphérique des 4 membres.

- Dans le cas III, association d'une atteinte medullaire et radiculaire avec albuminorachie modérément élevée sans hypercytose.

f) une méningite purulente d'évolution favorable fut observée dans le cas II.

g) des exsudats rétiniens superficiels furent observés dans les cas III et IV, des hémorragies dans le cas IV.

3 - La durée d'évolution du Lupus Erythemateux s'est échelonnée de 3 mois (cas V) à 7 ans (cas IV). Dans quatre cas ; la mort survint dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire. Dans le cas IV par insuffisance rénale.

II - CARACTERISTIQUES ANATOMIQUES

1°) Parmi les trois types d'altération du système nerveux central définis par J. LAPRESLE, deux types de lésions ont été observées :

- Les lésions vasculaires et péri-vasculaires propres au lupus érythémateux disséminé ont été notées dans les cinq cas étudiées. Dans le cas n° IV, ce type de lésions résumait les altérations du système nerveux central.

- Les lésions parenchymateuses encéphalo-médullaire secondaires à ces troubles vasculaires ont été retrouvés dans 4 cas (I.II.III.V). Les foyers de ramollissements cérébraux, d'encéphalo-malacie ont été retrouvés dans les quatre cas.

Dans les 3 cas (I, II, III) où la moelle fut prélevée, existaient des lésions d'aspect variable dans 2 cas (II et III) particulièrement au niveau dorsal et lombaire. L'atteinte du tronc cérébral en dehors des lésions des olives bulbaires, s'est limité à une pâleur des faisceaux cortico-spinaux. C'est à ce type de lésions secondaires qu'appartenaient deux aspects particuliers rencontrés : le tableau de sclérose combinée sub-aigue rencontré dans le cas n°III, les lésions cérébélleuses et des olives bulbaires dans les cas III et V que nous envisagerons au chapitre suivant.

- le troisième type de lésions soulignées par J. LAPRESLE ; lésions indépendantes des altérations des vaisseaux et en rapport avec une encéphalopathie toxique non spécifique pourrait exister dans le cas n° IV ayant présenté une insuffisance rénale majeure.

Enfin, les lésions neuro-rétiniennes ont été constatées dans deux cas, sous forme de nodules dysoriques (cas III), associés à des hémorragies (cas IV) sans stase papillaire.

2°) A côté de ces lésions du système nerveux central au cours du lupus érythémateux disséminé, classique depuis les travaux de MALAMUD et SAVER (1954), deux ordres d'altérations particulières ont été notées

- médullaires
- bulbo-cerebelleuses

a) l'étude de la moelle du cas n° III a révélé des foyers de spongiose au niveau lombaire et dorsal. Les images de spongiose intéressaient dans la moelle lombaire, les deux faisceaux pyramidaux, la presque totalité des cordons postérieurs et dans la moelle dorsale s'étendaient plus en avant dans la totalité du cordon artero-latéral.

Ce type de lésion, par son seul aspect spongieux et sa topographie, réalise une sclérose combinée subaigüe de la moelle.

Un tel aspect n'a jamais, à notre connaissance, été observé parmi les lésions du système nerveux central au cours de la maladie lupique ; il se rapproche des altérations médullaires connues dans les syndromes neuro-anémiques.

En effet, il est habituel de rencontrer au cours des syndromes neuro-anémiques des foyers d'aspect criblé constitués par des vacuoles de dimensions variables, siégeant de façon élective dans la substance blanche.

Il s'y associe une infiltration péri-vasculaire de nature lympho-plasmocytaire et des lésions vasculaires avec épaississement des parois dont certains auteurs font jouer un rôle déterminant dans l'apparition des des foyers de spongiose. Celles-ci consisterait en une atteinte primitive des gaines myéliniques qui, successivement gonflées et morcellées, dégénèrent, l'atteinte cylindraxile étant secondaire correspondant aux dégénérations ascendantes et descendantes pseudo-systématisées des voies médullaires.

Dans le cas observé, ces lésions seraient peut être un peu moins localisées et déborderaient plus largement au niveau dorsal sur les cordons artéro-latéraux.

Par ailleurs, les lésions vasculaires habituelles au cours du lupus érythémateux aigü disséminé, sont rares à ce niveau, de sorte qu'il est difficile d'invoquer pour ces lésions une pathogénie purement ischémique (comme dans le très beau cas de DE MORSIER). Il semble qu'il faille faire intervenir un trouble plus fonctionnel de la perméabilité vasculaire ou de la circulation interstitielle.

b) Par ailleurs, les lésions cérébelleuses et des olives bulbaires sont à souligner dans les observations III et V.

- Les lésions cérébelleuses sur lesquelles a insisté DE MORSIER sont retrouvées en partie : l'atrophie granulaire discrète du cortex cérébelleux (cas V), une atteinte des noyaux dentelés avec prolifération macro et microgliale (cas II) avec quelques disparitions neuronales (cas II) ou de simples foyers diapédétiques (cas V).

C O N C L U S I O N

Cette étude des manifestations neurologiques centrales du Lupus Erythémateux Disséminé a porté sur cinq observations anatomo-cliniques personnelles, à l'occasion desquelles une revue de la littérature a été effectuée.

Des différents tableaux cliniques réalisés, les plus fréquents sont les crises comitiales et les troubles psychiques.

Les manifestations épileptiques, essentiellement des crises de grand mal, plus rarement de petit mal, exceptionnellement des crises focalisées sont d'évolution favorable dans la majorité des cas sous corticothérapie associée au traitement anticomitial classique. L'incidence éventuelle de cette dernière thérapeutique dans l'extér orisation d'une Maladie Lupique "infra-clinique" est discutée.

Les manifestations psychiques ne possèdent aucune spécificité : tous les aspects, psychotiques ou névrotiques, peuvent être réalisés. La corticothérapie dans tous ces cas s'avère légitime.

La multiplicité des autres manifestations neurologiques doit être soulignée, réalisant des syndromes encéphalo-méningés (céphalées, troubles de conscience, mouvements choréiques, déficits moteurs, paralysie des nerfs crâniens, troubles sensitifs, syndromes méningés cliniques et biologiques), des syndromes médullaires plus rares. Les manifestations oculaires sont avant tout neuro-rétiniennes.

La pluralité des tableaux cliniques est liée à la diffusion à tous les niveaux du Système Nerveux Central, de lésions qui appartiennent à trois types :

1°) Lésions vasculaires propres au Lupus Erythémateux Systémique en général, et intéressant les petites artères et artérioles encéphaliques et médullaires : lésions d'endothélio-capillarite avec dégénérescence fibrinoïde du tissu conjonctif sous-intimal, pouvant aboutir à une thrombose vasculaire. Dans les leptoméninges, ces altérations vasculaires sont également retrouvées associées à des dépôts fibrinoïdes sous-mésothéliaux.

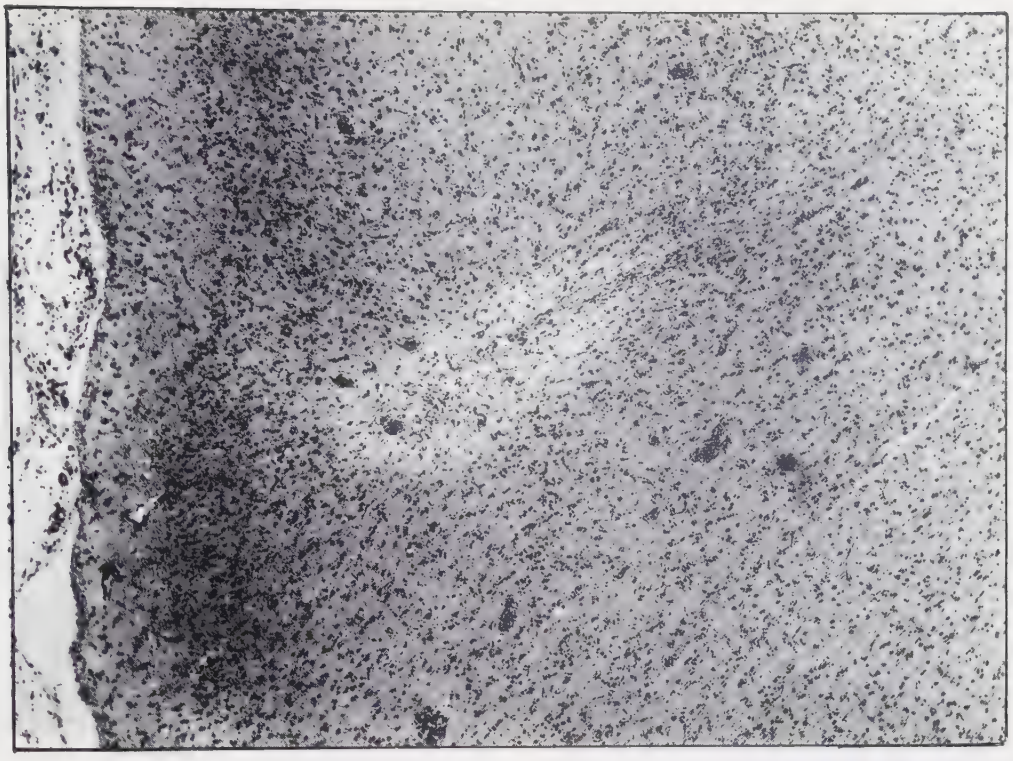
2°) Lésions parenchymateuses malaciques disséminées, ramollissements réalisant notamment dans le cortex cérébral et cérébelleux une atrophie granulaire et dans la moëlle des foyers d'infarcissmeent des cordons postérieurs avec raréfaction cellulaire dans les cornes postérieures.

3°) Altérations diffuses où, à côté du mécanisme vasculaire, s'associent d'autres facteurs notamment l'insuffisance rénale avec ses perturbations biologiques réalisant une "encéphalopathie toxique".

L'étude des cins cas personnels a permis de retrouver ces grands types de lésions et de décrire, par ailleurs, des lésions de spongiose médullaire déterminant un tableau de sclérose combinée subaiguë de la moëlle.

oOo

ICONOGRAPHIE

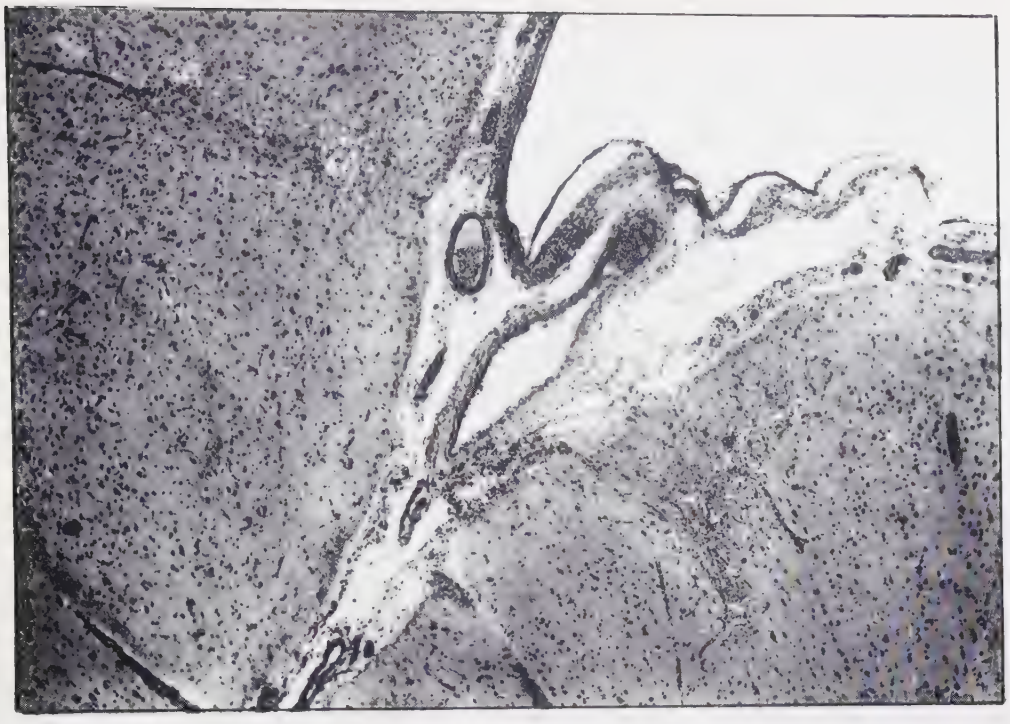


CAS n° I SOT... P.
Cortex occipital
Coloration hématéine-éosine
Gross 55
Petit ramollissement ancien
centre par un vaisseau dans
les couches moyennes

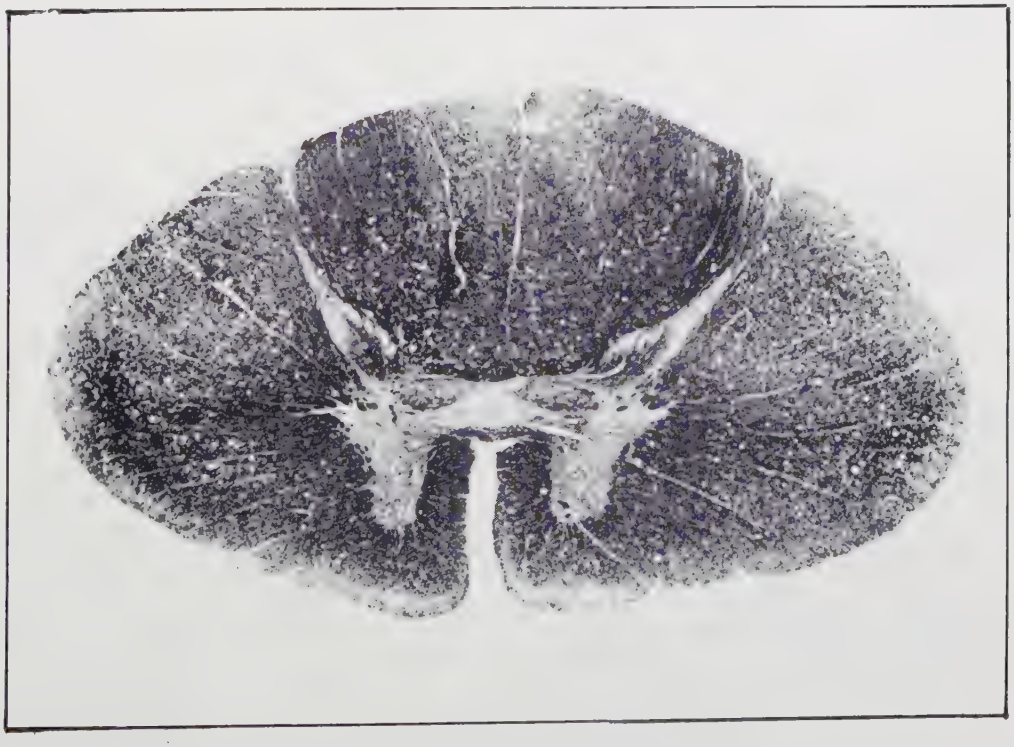
CAS n° I SOT... P.
Noyau Caudé droit
Coloration hématéine-éosine
Gross II
Ramollissement en partie kystique
dans le noyau Caudé

CAS n° II COL... M. CORTEX OCCIPITAL
Coloration trichrome de Masson Gross 15
Ramollissement kystique, superficiel, laminaire :
Lésions vasculaires et méningées en regard.

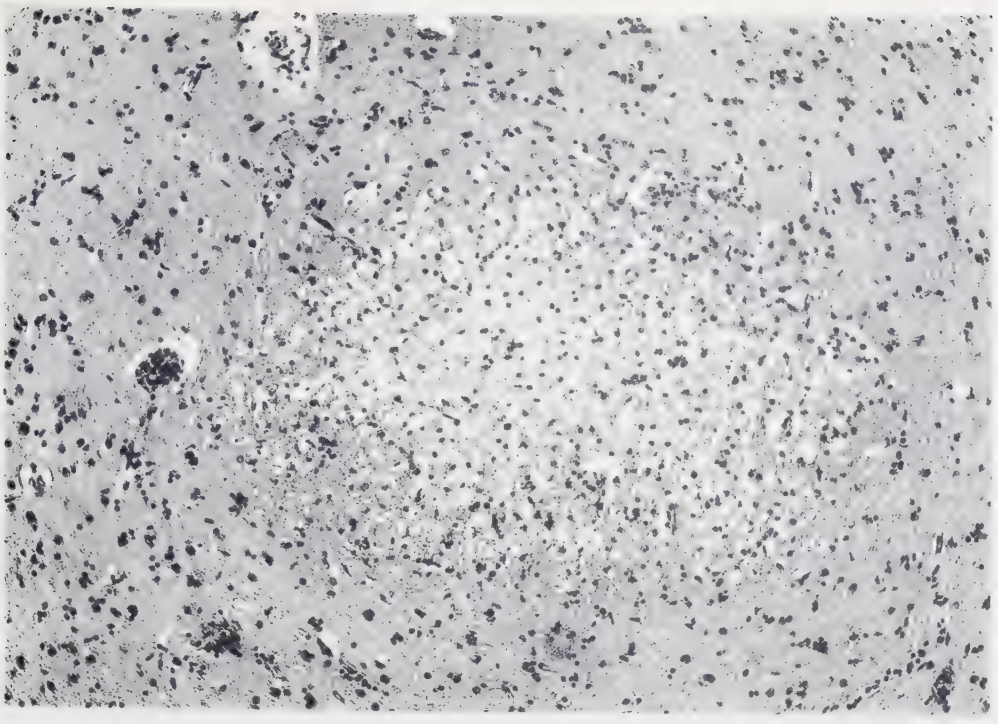
CAS n° II COL... M. CORTEX OCCIPITAL
Coloration trichrome de Masson Gross 110
Altération de la paroi et thrombose
vasculaire, la lumière du vaisseau étant oblitéré
par un tapis de corps granulo-graisseux.



CAS n° III BOS... G. CORTEX TEMPORAL
Coloration hématéine-éosine Gross 60
Deux foyers d'encéphalomalacie, limités superficiels dans les premières couches du cortex.



CAS n° III BOS... G. MOELLE DORSALE
Coloration Woelcke Gross 15
Spongiose intéressant une partie des cordons postérieurs et la totalité des cordons antéro-latéraux.



CAS n° V BOR... N. PUTAMEN
Coloration hématéine-éosine Gross : 120
Foyer spongio-nécrotique

CAS n° V BOR... N. NOYAU DENTELE
Coloration Nissl Gross : 60
Raréfaction neuronale et prolifération
gliale nodulaire

Vu, le Président de Thèse :

Pr DELARUE.

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr BROUET.

Vu et Permis d'Imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ABRAMOWICZ, I ; et DULEWICZ M :

Le fond d'oeil dans le Lupus Erythemateux Disseminé.
Ann. Oculist. 1933, 170, 12, 599-602.

2 - ACKROY, J.F.; et ROOK, A.J. :

Drugs Reactions in clinical aspects of Immunology
Ed. GELL (P.G.H.) and COOMBS (RRA).
1965 Chap. 9, 448 - 496.

3 - AIELLO, J.S. :

Ocular findings in Lupus errythematorus.
Am. J. Opht. 1952,35, 837-848.

4 - ALARCON-SOGOVIA, D.; GALBRAITH, R.F.; MALDONADO, J.E.; et HOWARD, F.M.J2.:

Systemic lupus srythematorus following thymectomy for Myasthenia gravis. Report of two cases. Lancet, 1963,2,662-665.

5 - ALARCON-SEGOVIA, D.; WORTHINGTON, J.W., WARD, L.E., et WAKIM, K.G. :

Lupus Diathesis and the hydralazine Syndrome.
New-Engl. J. Med. 1965, 272, 462-466.

6 - ALBERTINI A.Von ; et ALB, G. :

Uber die atypische verrucöse endocarditis
Libman-Sacks und ihre Berziehungen zum
Lupus erythematodes. Cardiologia, 1947, 12, 133-169.

7 - ALTSHULLER, C.H.; et ANGEVINE, D.M. :

Histochemical studies on the pathogenesis of Fibrinoid.
Am. J. Path. 1949, 25, 1061-1075.

8 - ANDREUCCI, V.E. :

Manifestations cérébrales de l'erythemato-viscerite.
Acta Neur. Psych. Belgica. 1963,63, 7, 503-518.

9 - ANTOGNETTI, L. ; et MARMONT, A. :

Rheumatoid Arthritis and the L.E. Factor. Acta rheumatologica, 1 vol., 194 p., Geigy, édit., Bâle, 1962.

10 - ARIAS-CRUZ, R.; HARNECKER, J.; DUCACH, G., JALIL, I.; et GONZALEZ, F. :

Clinical diagnosis of systemic Lupus erythematosus.
Am. J. Med. 1958, 25, 408-419.

11 - ARNE, L., TEXIER, L., LOISEAU, P.; ETCHEVERRY, M. :

Complication nerveuse au cours d'un cas de Lupo-erythemato-viscerite maligne.
J. Med. Bordeaux. 1958, 135, 6, 615-617.

12 - ARON-ROSA, D. :

Manifestations oculaires des collagenoses.
Thèse Paris. 1963. 109 p.

13 - ARRANZ, B.S. ; QUINTANA, A.C. :

Contribucion al estudio de las alteraciones neuropsiquicas del lupus eritematoso diseminado.
Rev. clin. espan. 1958, 70, 5, 312-315.

14 - ARTERBERRY, J.D.; DREXLE, E.; et DUBOIS, E.L. :

Significance of Hematoxylin Bodies in Lupus Erythematosus Cell Preparations. J.A.M.A. 1964, 187, 389-395.

15 - ASHERSON, G.L. :

Antibodies against nuclear and cytoplasmic. Constituents in Systemic Lupus Erythematosus.
Brit. S. Exp. Path. 1959 (Juin), 40, 209-215.

16 - ASHTON, N.; et HARRY, J. :

The pathology of cotton-wool spots and cytoid bodies in hypertensive retinopathy and other diseases.
Trans. Opht. Soc. UK. 1963, 83, 91-114.

17 - ASTORGA, G. :

Un case de Lupus eritematose disseminato con hemiplegia.
Rev. Med. Chile. 1959, 87, 204-207.

18 - BABEAU, P.; et PASCAL, J.P. :

Lupo-erythemato-viscerite maligne avec sero-diagnostic de Widal positif.
Algérie Méd. 1960, 64, 12, 1075-1079.

19 - BACONNIER, A. :

Contribution à l'étude clinique du Lupus Erythematosus aigu disséminé chez l'enfant.
Thèse Alger 1956.

20 - BAEHR, G. :

Diseases of Collagen, in "A textbook of Medecine", 8 th ed., R.L. CECIL et R.F. LOEB (eds), W.B. Saunders Compagny, Philadelphia 1951, pp. 483-488.

21 - BAEHR, G.; et POLLACK, A.D. :

Disseminated Lupus erythematosus and Diffuse Scleroderma.
SAMA. 1947, 134, 1169-1174.

22 - BAGGEN STOSS, A.H. :

Symposium on Systemic lupus erythematosus visceral lesions in disseminated lupus erythematosus.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic. 1952, 27, 412-419.

23 - BAHRMAN, E. :

Uber die fibrinoide Degeneration des Bindegeweber. Virchows Arch. Path. Anat. 1937, 300, 342-372.

24 - BAILEY, A.A.; SAYRE, G.P.; et CLARK, E.G. :

Neuritis associated with Systemic Lupus erythematosus
Arch. Neur. Psych. 1956, 75, 3, 251-259.

25 - BAKOS, A.C.P.; et ASKEY, S.M. :

Fever due to Procaine Amide hydrochloride Therapy.
J.A.M.A. 1952, 149, 1393.

26 - BARBER, H.W. :

Effects of Sulphonamide Compounds upon Lupus erythematosus.
Brit. J. Derm. 1941 (San., part I) 53, I-18

27 - BARROSO-MOGUEL R. :

Lesiones vasculares en el lupus eritematoso.
Arch. Inst. Card. Mexico. 1957, 27, 2, 167-179.

28 - BAS, H.; et VACHTENHEIM, J. :

Neurologische und EEG-Befunde bei Systemischen Lupus erythematodes.
Prakt. Lek (Praha) 1961, 41, 1083-1087.

29 - BAS, H., et VACHTENHEIM, J. :

Neurologische Erscheinungen beim Systematischen Lupus erythematodes
Dent. Zeits. Nerv. 1963, 185, 244-251.

30 - BAUER, F.K., RILEY, W.C. et COHEN, E.B. :

Disseminated lupus Erythematosus with Sydenham's chorea and Rheumatic heart disease : report of case with autopsy.
Ann. Int. Med. 1950, 33, 1042-1053.

31 - BECK, J.S.; et ROWELL, N.R. :

Transplacental Passage of Antinuclear Antibody. Lancet.
1963, 1, 134-135.

32 - BEDOISEAU, M. :

Les Therapeutiques à visée immuno-suppressive dans la Polyarthrite rhumatoïde. Résultat du traitement par le chlorambucyl chez 40 malades. Thèse Paris - 1966 - 48 p.

33 - BEERMAN, H. :

The L.E. Cell and Phenomeron in Lupus Erythematosus
Amer. J. Med. Sci. 1951, 222, 473-481.

34 - BENDERSKY, G., et RAMIREZ, C. :

Hydralazine poisoning review of the literature and autopsy study of person with massive intestinal bleeding.
J.A.M.A. 1960, 173, 1789-1794.

35 - BENITO, A.S.; et ALMARAZ, Q.C. :

Contribucion al estudio de las alteraciones neuropsiquicas del lupus eritematico disseminado.
Rev. Clin. Esp. 1958, 70, 312-315.

36 - BENTON, W., TYNES, B., RIGISTER, H.B., ALFORD, C., HOLLEY, H.L. :

Systemic lupus Eruthematosus occuring during Anticonvulsive Drug Therapy. J.A.M.A. 1962, 2, 115-118.

37 - BERLINGHOFF, W. Von., et SONNICHEN, N. :

Nachweis des "Transfert factor" bei Hydantoin-Allergie unter dem Bilde eines Erythematodes Subacutus bei genuiner Epilepsis.
Der Hautarzt 1964, 2, 71-73.

38 - BERGMEISTER, R. :

Uber primare und miliäre Tuberkulose der Retina.
Wiener. Med. Woch. 1929, 79, 1116-1119.

39 - BERRY, G.R., et HODGES, J.H. :

Nervous System involvement in Systemic Lupus Erythematosus.
Trans. Am. Neur. Ass. 1965. 14-16 Juin - 231-233.

40 - BERTRAND L., et BONNET, H. :

Lupus erythemateux disseminé a forme d'encephalite cachectisante. Etude anatomique.
Montpellier Med. 1954, 45, 405.

41 - BEUTNER, E.H;, SULLIVAN, M., BERNES, G., et WITEBSKY, E. :

Studies of in vivo Reactions of Nuclear Antibodies, in "Mechanism of Cell and Tissue Damage Produced by Immune reactions. 2nd. International Symposium on Immunopathology". P. GRABAR et P. MIESCHER (eds), GRUNE et STATTON, Inc., New-York, 1961,pp 331 - 336.

42 - BIGNOLI, E. :

Les lupo-erythemato-viscerites malignes.
Marseille Med. 1956, 93, 15-35.

43 - BOLLET, A.J., BLACK, R., et BUNIM, J.J. :

Major indisirable side effects resulting from Prednisolone and Prednisone.
J.A.M.A. 1955,158, 459-463.

44 - BOLLET, A.J., SEGAL, S., et BUNIM, J.J. :

Treatment of Systemic Lupus Erythematosus with Prednison and

J.A.M.A. 1955, 159, 1501-1507.

45 - BONAMOUR, G., BONRUT, J.L., et BUOVOLO, J. :

La Rétinopathie dysorique.
Soc. Fr. Opht. 1950, 126-132.

46 - BONARD, E.C., JORNOD, J., et MULLER, A.F. :

Le lupus Erythemateux Disseminé - Etude clinique de 13 cas
Rev. Fr. Et. cl. Biol. 1957, 3, 262-290

47 - BONNET DE LA TOUR, J. :

Lupus Erythemateux Aigu Disséminé et hydralazine.
Thèse Paris 1957. 182 p.

48 - BONNET DE LA TOUR, J., BADIN, J., et SIGUIER, F. :

Cellules de Hargraves et intoxication par l'hydralazine
Bull et Men. Soc. Med. Hop. Paris. 1957, 71, 279-284.

49 - BONNIN, J.A., COHEN, A.K., et HICKS, N.O. :

Coagulation Defects in a case of Systemic lupus Erythematosus with thrombocytopenia. Brit. J. Haemat. 1956, 2, 168-179.

50 - BRAVERMAN, I.M., et LERNER, A.B. :

Hydralazine disease in guinea-pigs as experimental model for lupus Erythematosus.
J. Invest. Derm. 1962, 39, 317-327.

51 - BRIHAYE, H., VAN GEERSTRUYDEN, DANIS, P., et TOUSSAINT, C. :

Fundus lesions with Disseminated lupus Erythematosus.
Arch. Opht. Chicago. 1954, 51, 6, 799-810.

52 - BRODY, S. :

Psychological factors associated with Disseminated lupus Erythematosus.
Arch. Neur. Psych. 1953, 70, 1, 119-120.

53 - BRODY, S. :

Psychological factors associated with disseminated lupus erythmatosus and effects of cortisone and ACTH.
Psych. Quart. 1956, 30, 1, 44 - 60.

54 - BRODY, S. :

Effects of steroid on mental processes and their treatment inflammation and diseases of connective tissue. 1961,
W.B. SAUNDERS Company Philadelphie.

55 - BROWNE, J.T., HUTT, M.P., REGER, J.F., et SMITH, S.W. :

Localisation of "Fibrinoid Deposit in Lupus nephritis : An electron microscopic demonstration of glomerular endothelial all Phagocytosis. Arth. Rheum. 1963, 6, 599 - 614.

56 - BRUNJES, S.; ZIKE, K.; JULIAN, R. :

Familial Systemic Lupus Erythematosus. A review of the literature, with a report of ten additional cases in four families.
Amer. J. Med. 1961, 30, 529-536.

57 - BRUNSTING, L.A., SLOCUMB, C.H. et DIDCOCT, J.W. :

Effects of cortisone in Acute Disseminated lupus Erythematosus. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 1950, 25, 479-482.

58 - BRUX ,J. DE :

Constitution histochimique de la substance fondamentale et maladies "dites du Collagene".
Presse Méd. 1951, 59, 31, 627-630.

59 - BRUX, J. De. :

Thromboses et exsudation fibrinoïdes dans l'histogénèse des prétendues maladies du collagène (critique du concept).
Presse Méd. 1958,66, 14, 289-292.

60 - BRUX, J. De :

Role des constituants globuliniques du Fibrinoïde dans l'histogénèse et la classification des prétendues maladies du Collagène.
Presse Méd. 1958, 66, 30, 661-663.

61 - BURCH, P.R.; et ROWELL, N.R. :

Auto-immunity, Aetiological Aspects of Chronic Discoid and Systemic Lupus Erythematosus, Systemic Sclerosis, and Hashimoto's Thyroiditis. Some Immunological Implications. Lancet 1963. 2. 507-513.

62 - BURKHOLDER, P.M. :

Complement fixation in Diseased Tissues. II. Fixation of Guinea Pig Complement in Renal lesions of Systemic Lupus Erythematosus.
Amer. J. Path. 1963, 42, 201-223.

63 - BURNET, F.M. :

Auto immune Disease, II. Pathology of the Immune Response.
Brit. Med. J. 1959, 2, 720-725.

64 - BURNET, F.M. :

"The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity".
Vanderbilt University Press, Nashville, 1959.

65 - BURNET, F.M. :

The immunological Significance of the Thymus. An extension of the Clonal Selection Theory of immunity.
Aust. Ann. Med. 1962, 11, 79-91.

66 - BURNETT, F.M. :

Role of the thymus and related organs in immunity.
Brit. Med. J. 1962, 2, 807-811.

67 - BURNET, F.M., et HOLMES, M.C. :

Thymic changes in the Mouse Strain NZB in relation to the Auto immune State.
J. Path. Bact. 1964, 88, 229-241.

68 - BURNS J.J. :

Species differences and individual variations in drug metabolism. In Proceedings first International Pharmacology Meeting. Stockholm 1962. Vol. 6 p. 277.- The Macmillan Co.

69 - BURNS, J.J. :

Editorial Implications of enzyme induction for drug therapy.
Am. J. Med. 1964, 37, 327-331.

70 - BUTLER, V., BEISER, J.M., ERLANGER, B.F., TANENBAUM, S.W., COHEN,S., BENDICH, A. :

Purine Specific Antibodies which react with DNA.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1962, 48, 1597-1602.

71 - CAMBIAGGI, A. :

Unusual Ocular lesions in a case of Systemic Lupus Erythematosus.
A.M.A. Arch. Opht. 1957, 57, 451-453.

72 - CAMMARATA, R.J., RODNAN, G.P. et CRITTENDEN, J.O. :

Systemic Lupus Erythematosus with Chorea.
J.A.M.A. 1963, 184, 12, 971-973.

73 - CAMPBELL, E.W., DESY, L., et DAMESHEK, W. :

Circulating anticoagulant as primary manifestation of Lupus Erythematosus.
Clin. Res. Proc. 1957, 5, 231.

74 - CARES, R.M., et WEINBERG, G. :

The influence of cortisone on psychosis associated with Lupus Erythematosus.
Psych. Quart. 1958, 32, 1, 94-107.

75 - CARPENTER, R.R., et STURGILL, B.C. :

The course of systemic Lupus Erythematosus.
J. Chron. Dis. 1966, 19, 117-131.

76 - CASALS, S.P., FRIOU, G.J., MYERS, L.L. :

Significance of antibody to DNA in Systemic Lupus Erythematosus. Arthr. Rheum. 1964, 7, 379-390.

77 - CASTLEMAN, B., et NORRIS, E.H. :

The Pathology of the Thymus in Myasthenia gravis. Study of 35 cases.
Med. (Baltimore) 1949, 28, 27-58.

78 - CASTOR, C.W., BAKER, B.L., INGLE, D.J. et LIc C.H. :

Effect of Treatment with ACTH or Cortisone on anatomy of Brain.
Proc. Soc. Exp. Biol and Med. 1951, 76, 353-357.

79 - CAZAL, P., et IZARN, P. :

Les maladies du Tissu conjonctif en dermatologie.
les Réactions Organiques non Spécifiques en Dermatologie.
Masson et Cie Ed. 1952, 239-278.

80 - CHIMENES, H., KAHN, M.F., et WEIL F. :

Réflexions cliniques et thérapeutiques à propos d'un cas de lupus erythémateux aigu disseminé à manifestations mentales prédominantes.
Bull. Mem. Soc. Méd. Hop. Paris. 1958, 74, 1/2, 38-42.

81 - CHRISTIAN, C.L., KUNKEL, N.G. :

Immunologic aspects of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.
Arth. Rheum. 1963, 6, II part, 401-571.

82 - CHRISTIANSEN, J.V., et NIELSEN, J.P. :

Treatment of lupus erythematosus with Mepacrine. Results and Relapses during a long observation. Brit. J. Derm. 1956, 68, 73-87.

83 - CLARK, E.C., et BAILEY, A.A. :

Neurological and Psychiatric Signs associated with Systemic Lupus Erythematosus. J.A.M.A. 1956, 160, 455-457.

84 - CLARK, E.C., et YOSS, A.E. :

Nervous System Findings Associated With Systemic Lupus Erythematosus.
Minn. Med. 1956, 39, 517-520.

85 - CLIFTON F. et GREER H.

Ocular changes in acute systemic lupus erythematosus.
Brit. J. Opht. 1955, 39, 1, 1-10.
Clinic-pathologic Conference : Lymphoma or drug reaction occuring during hydantoin therapy for epilepsy.
Am. J. Med. 1962, 32, 286-297.

86 - CLUXTON H.E. et KRAUSE L.A.M.

Acute lupus erythematosus disseminatus.
Ann. Int. Med. 1943, 19, 843-872.

87 - COCHET P.

Lésions oculaires de la lupo-erythemato viscérite maligne.
Thèse Paris 1951, 73 p.

88 - COGAN D.G., KUBICK C.S. et SMITH W.L.

Unilateral internuclear ophtalmoplegia. Report of eight cases with one post-mortem study.
A.M.A. Arch. Opht. 1956, 44, 783-796.

89 - COLMAN R.W. et STURGILL B.C.

Lupus like syndrome induced by Procaine Amide association with anti-D.N.A. antibody.
Arch. Int. Med. 1965, 115, 214-216.

90 - CONLEY C.L. et HARTMAN R.C.

A hemorragic disorders caused by circulating anticoagulant in Patients with disseminated lupus erythematosus.
J. Clin. Invest. 1952, 31, 621-622.

91 - CONNEY A.H., DAVISON C., GASTEL R. et BURNS J.J.

Adaptative increases in drug-metabolizing enzymes induced by phenobarbital and other drugs.
J. Pharm. and Exper. Therap. 1960, 130, 1, cité par BURNS.

92 - COOK C.D., WEDGWOOD R.J.P., GRAIG J.M., HARTMANN J.R., JANEWAY C.A.

Systemic lupus erythematosus. Description of 37 cases in children and a discussion of endocrine therapy in 32 of the cases.
Pediatrics. 1960, 26, 570-585.

93 - COONS A.H. et KAPLAN M.H.

Localisation of antigen in tissu cells II. Improvement in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody.
J. Exp. Med. 1950, 91, 19-28.

94 - CORDES F.C. et AIKEN S.D.

Ocular changes in acute disseminated lupus.
Amer. J. Opht. 1947, 30, 12, 1541-1555.

95 - COUTO B.

As manifestacoes neurologicas du lupus eritematoso disseminado.
Rev. Neuro-Psiquiat. 1963, 26, 3, 203-208.

96 - COWAN T.W.

Unusual ocular lesions in systemic lupus. Report of two cases.
Postgrad. Med. (Minneapolis), 1954, 16, 6, 561-567.

97 - CUCINELL S.A., KOSTER R., CONNEY A.H., et BURNS J.J.

Stimulatory effect of phenobarbital on the metabolism of diphenylhydantoin.
J. Pharm. Exp. Therap. 1963, 141, 157-160.

98 - DALY D.

Central nervous system in acute disseminated lupus erythematosus.
J. New. Ment. Dis. 1945 (Nov.) 461-465.

99 - DAMESHEK W.

Systemic lupus erythematosus : a complex auto-immun disorder ?
Ann. Int. Med. 1958, 48, 707-730.

100 - DAMESHEK W. et SCHWARTZ R.

Treatment of certain auto-immun diseases with antimetabolites. A preliminary report.
Trans. Ass. Amer. Phys. 1960, 73, 113-127.

101 - DAVIDOVA M.

Etat psychotique au cours du lupus erythémateux chez un enfant de 15 ans.
Cesk. Psychiat. 1962, 58, 174.

102 - DEBEYRE N., DRUET, ORDEANNEAU P.

Les syndromes lupoïdes d'origine médicamenteuse.
A paraître.

103 - DEBEYRE N., KAHN M.F., RYCKWAERT A. et DE SEZE S.

Les polyarthrites rhumatoïdes avec cellules de Hargraves.
Presse Med. 1966, 74, 18, 911-1913.

104 - DEICHER H.R.G., HOLMAN H.R. et KUNKEL H.G.

Anticytoplasmic factors in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and certain other diseases.
Arthr. Rheum. 1960, 3, 1-15.

105 - DE JESUS J.A.

Hydralazine disease versus lupus erythematosus disseminatus : report of case.
Bol. Asoc. Med. de Puerto-Rico. 1958, 50, 318-323.

106 - DELACRETAZ J., INDERBITZIN T. et MIESCHER P.

Les phénomènes pseudo-LE Schweiz Med. Wchnschz. 1954, 84, 1103-1105.

107 - DELAFOFONTAINE P., DAMIENS G. et PLEY J.

Un cas de lupo-erythemato viscerite (syndrome de Libman-Sacks).
Sem. Hop. Paris, 1949, 25, 1027-1029.

108 - DELARUE J., MIGNOT J., CIVATTE J.

Le concept des "Maladies du Collagène".
XXXIème congrès de Médecine 1957, 1-39.

109 - DELARUE J., MIGNOT J., PAYEN J., ROUSSEL A.

Les lésions dégénératives des tissus tendineux et aponévrotiques.
Presse Med. 1955, 30, 607-610.

110 - DENNEY D. et ROSE R.L.

Myasthenia gravis followed by systemic lupus erythematosus. A case report.
Neurology, 1961, 11, 8, 710-713.

111 - DIXON F.J.

Tissue injury produced by antigen-antibody complexes, in "Mechanism of cell and tissue damage produced by immune reactions".
P. GRABAR et P. MIESCHER (eds), Schwabe - Bâle, 1962, pp. 71-87.

112 - DIXON F.J.

The role of Antigen - Antibody complexes in disease.
Harvey Lect. 1962-1963, 58, 21-52.

113 - DIXON F.J., VASQUEZ J.J., WEIGLE W.O. et COCHRANE C.G.

Pathogenesis of serum sickness.
Arch. Path. (Chicago), 1958, 65, 18-28.

114 - DOLLFUS M.A.

Les lésions neuro-rétiniennes de la lupo-érythémato viscérite maligne.
Bull. Mem. Soc. Franc. Opht. 1950, 63, 140-144.

115 - DOMZ C.A., Mc. NAMARA D.H. et HOLZAPFEL H.F.

Tetracycline provocation in lupus erythematosus.
Ann. Int. Med. 1959, 50, 1217-1226.

116 - DORSEY C.S.

Peripheral neuritis associated with discoid lupus erythematosus.
Calif. Med. 1960, 92, 40-41.

117 - DROJECKI A. et ZIELINSKI J.

Complications psychiatriques d'un traitement du lupus érythémateux par atébrine.
Pol. Tyg. Lek. 1960, 15, 505-508.

118 - DUBOIS E.L.

Anticonvulsive therapy and systemic lupus érythematosus, questions and answers.
J.A.M.A. 1963, 183, 723-724.

119 - DUBOIS E.L.

Current therapy of systemic lupus erythematosus.
J.A.M.A. 1960, 173, 1633-1640.

120 - DUBOIS E.L.

Effect of L.E. Cell test on clinical picture of systemic lupus erythematosus.
Ann. Int. Med. 1953, 38, 1265-1294.

121 - DUBOIS E.L.

Effect of Quinacrine (Atabrine) upon lupus erythematosus phenomenon.
Arch. Derm. (Chicago) 1955, 71, 570-574.

122 - DUBOIS E.L.

Evaluation of steroïds in systemic lupus erythematosus.
Metabolism 1958, 7, 509-525.

123 - DUBOIS E.L.

High dosage steroïd therapy for systemic lupus erythematosus.
Arth. Rheum. 1962, 5, 250-260.

124 - DUBOIS E.L.

Lupus erythematosus.
Med. Times 1958, 86, 9-19.

125 - DUBOIS E.L.

Lupus erythematosus, lupoid syndromes and their relation to collagen diseases.
Postgrad. Med. 1962 (Nov. part 1) 32, 424-431.
id. 1962 (Dec. part 2) 32, 568-577.

126 - DUBOIS E.L.

Lupus erythematosus. A review of the current status of discoid and systemic lupus erythematosus and their variants. Mc. GRAWHILL BOOK Company. Ed. New-York. 1966, 479 p.

127 - DUBOIS E.L.

Methyl prednisolone (Medrol) on the treatment of systemic lupus erythematosus.
J.A.M.A. 1959, 170, 1537-1542.

128 - DUBOIS E.L.

Nitrogen mustard in treatment of systemic lupus erythematosus.
Arch. Int. Med. (Chicago) 1954, 93, 667-672.

129 - DUBOIS E.L.

Prednisone and Prednisolone in the treatment of systemic lupus erythematosus.
J.A.M.A. 1956, 161, 427-433.

130 - DUBOIS E.L.

Systemic lupus erythematosus : recent advances in its diagnosis and treatment.
Ann. Int. Med. 1956, 45, 163-184.

131 - DUBOIS E.L. et ARTERBERRY J.D.

Significance of hematoxylin bodies in lupus erythematosus (L.E.) cell preparations.
Abst. Arthr. Rheum. 1963, 7, 769-770.

132 - DUBOIS E.L., KATZ Y.J., FREEMAN V. et GARBAK F.

Chronic toxicity studies of hydralazine (Apresoline) in dogs.
J. Lab. Clin. Med. 1957, 50, 119-126.

133 - DUBOIS E.L. et TUFFANELLI D.L.

Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus.
J.A.M.A. 1964, 190, 104-111.

134 - DUPERRAT B.

Le lupus érythémateux disséminé.
1958, 1 volume. 119 p. Flammarion, Edit. Paris.

135 - DUSTAN H.P., TAYLOR R.D., CORCORAN A.C. et PAGE I.H.

Rhumatic and febrile syndrome during prolonged hydralazine treatment.
J.A.M.A. 1954, 154, 23-29.

136 - DZIUBINSKI E.H., WINKELMANN R.K. et WILSON R.B.

Systemic lupus erythematosus and pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. 1962, 84, 1873-1877.

137 - Editorial. Antimetabolites in the treatment of auto-immune diseases.
New. Engl. J. Med. 1962, 267, 1370.

138 - Editorial. Hydralazine syndrome "experiment of nature".
J.A.M.A. 1960, 173, 684.

139 - Editorial. Implications of enzyme induction for drug therapy.
Am. J. Med. 1964, 37, 3, 327-331.

140 - Editorial. S.L.E. and the lupus diathesis.
Brit. J. Med. 1965, 2, 60.

141 - EHRICH W.E.

Nature of collagen disease.
Am. Heart. J. 1952, 43, 121-156.

142 - ELLIS F.A. et BERESTON E.S.

Lupus erythematosus associated with pregnancy and menopause.
Arch. Derm. Syph. 1952, 65, 170-176.

143 - FALCOZ H.

Lupus érythémateux et manifestations neuro-méningées post-traumatiques. A propos d'une observation.
Thèse Paris, 1964, n° 1038.

144 - FAVRE-GILLY J., THOUVENEZ J.M.

Les inhibiteurs de la première phase de la coagulation en dehors de l'hémophilie.
Sang. 1959, 30, 351-376.

145 - FEJER A. et TARISKA J.

Complications neuro-psychiques du lupus érythémateux disséminé. Aspects cliniques et anatomiques.
Laeggy - Szemli 1956, 9, 3, 65-75.

146 - FESSEL W.J. et SOLOMON G.F.

Psychosis and systemic lupus erythematosus : a review of the litterature and case reports.
Calif. Med. 1960, 92, 266-270.

147 - FINDLAY G.M.

Toxicity of Mépacrine in man.
Trop. Dis. Bull. 1947, 44, 763-779.

148 - FORMIJNE P. et VAN SOEREN F.

Negative L.E. Cell phenomenon in true systemic erythematosus.
Lancet 1958, 2, 1206-1207.

149 - FREIMAN P., PETERS J.H. et KARK R.M.

Localisation of gamma-globulin in the diseased kidney.
Arch. Int. Med. (Chicago) 1960, 105, 524-535.

150 - FRICK P.G.

Acquired circulating anticoagulants in systemic "collagen disease" ; auto-immune thromboplastin deficiency.
Blood 1955, 10, 691-706.

151 - FRIEDBERG C.K., GROSS L. et WALLACH K.

Non bacterial thrombotic endocarditis associated with prolonged fever, arthritis, inflammation of serous membranes and wide. Spread vascular lesions.
Arch. Int. Med. (Chicago) 1936, 58, 662-684.

152 - FRIEDMAN H. et HEINE W.I.

Demonstration of anti-hydralazine antibody in hydralazine, induced lupus erythematosus.
Experientia 1963, 19, 10, 11.

153 - FRIOU G.J.

Immuno-fluorescence and antinuclear bodies.
Arth. Rheum. 1964, 7, 161-166.

154 - FUHRMANN W. et NAWROTZKI J.

Uber neurologische syndrome im bahmen des lupus erythematodes.
Deutsch. Z. Nervenh. 1959, 179, 5, 444-454.

155 - FULTON W.H. et DYKEN P.R.

Neurological syndromes of systemic lupus erythematosus.
Neurology 1964, 14, 4, 317-323.

156 - GALE J.C.

Electron microscope studies of collagen from normal and diseased tissues.
Am. J. Path. 1951, 27, 455-475.

157 - GARCIN R.

Aspects neurologiques du lupus érythémateux disséminé.
Rev. Neurol. 1955, 92, 6, 511-518.

158 - GARCIN R.

Maladies du collagène et neurologie.
Lille Med. 1965, X, 1175-1192.

159 - GARDNER D.L.

Pathology of the connective tissue diseases.
Arnd. Ed. London 1965. pp. 143-167.

160 - GARGOUR G., MAC GAFFEY K., LOCKE S. et STEIN M.D.

Anterior radiculopathy and lupus erythematosus cells :
Report of a case.
Brit. Med. J. 1964 (26 sept.), 799-801.

161 - GARLAND H. et MAHLOUDJI M.

Neural aspects of "collagenosis".
World Neurology, 1962, 3, 326-340.

162 - GARSENSTEIN M., POLLAK U.M. et CLARK R.M.

Systemic lupus erythematosus and pregnancy.
New. Engl. J. Med. 1962, 267, 165-169.

163 - GERAUD J., RIBAUT L. et RASCOL A.

Syndrome neuro-anémique dans le cadre d'une maladie lupique.
Revue neurologique 1964, 110, 5, 524-527.

164 - GERMAN J.L.

Studies on the pathogenesis of lupus erythematosus, experimental production of hematoxylin bodies in the kidney.
J. Exp. Med. 1958, 108, 179-184.

165 - GEROK W. et LUDWIG H.

Erythematodes visceralis mit chorea minor.
Arztl. Wschz. 1958, 13, 667-671.

166 - GILJE O., O'LEARY P.A. et BALDES E.J.

Capillary microscopic examinations in skin diseases.
Arch. Derm. (Chicago) 1953, 68, 136-147.

167 - GINZLER A.M. et FOX T.T.

Disseminated lupus erythematosus : a cutaneous manifestation of a systemic disease (Libman-Sachs) reported case.
Arch. Int. Med. 1940, 65, 26-50.

168 - GITLIND D., CRAIG J.M., JANEWAY C.A.

Studies of the nature of fibrinoid in the collagen disease.
Am. J. Path. 1957, 33, 55-77.

169 - GLASER G.H.

Lesions of the central nervous system in disseminated lupus erythematosus.
Arch. Neur. Psych. 1952, 67, 745-753.

170 - GLASER G.H.

Psychotic reactions induced by corticotropin (A.C.T.H.) and cortisone.
Psychosom. Med. 1953, 15, 280-291.

171 - GLASER G.H.

Collagen diseases and the nervous system.
Med. Clin. N. Amer. 1963, 47, 1475-1495.

172 - GLASER G.H. et MERRITT H.H.

Effects of corticotropin (A.C.T.H.) and cortisone on disorders of the nervous system.
J.A.M.A. 1952, 148, 898-904.

173 - GLYNN L.E.

Symposium on the inflammation and role of fibrin in the rheumatic disease.
Bull. Rheum. Dis. 1963, 14, 323-326.

174 - GLYNN L.E. et LOEWI G.

Fibrinoid necrosis in rheumatic fever.
J. Path. Bact. 1952, 64, 329-334.

175 - GOLMAN G.C. et DEITCH A.D.

A cytochemical study of the L.E. bodies of systemic lupus erythematosus I. Nucleid acids. II Proteins.
J. Exp. Med. 1957, 106, 575-590
idem 593-605.

176 - GOLMAN G.C., DEITCH A.D. et KLEMPERER P.

The composition of the L.E. and haematoxylin bodies of systemic lupus erythematosus.
Amer. J. Path. 1958, 34, 1-23.

177 - GOLBERG M. et CHITANONDH H.

Polyneuritis with albuminocytologic dissociation in the spinal fluid in systemic lupus erythematosus. Report of a case with view of pertinent literature.
Am. J. Med. 1959, 27, 342-350.

178 - GOLD S.C. et GOWIN G.

Systemic lupus erythematosus. A clinical and pathological study.
Quart. J. Med. 1953, 22, 457-481.

179 - GOLD A.P. et YAHR M.D.

Chilhood lupus erythematosus : A clinical and pathological study of the neurological manifestations.
Trans. Amer. Neurol. Assoc. 1960, 85, 96-102.

180 - GOLSTEIN I. et WEXLER D.

Retinal vascular disease in a case of acute lupus erythematosus disseminatus, with optic atrophy.
Arch. Opht. 1932, 8, 852-857.

181 - GOODMAN L.S. et GILMAN A.

The pharmacological basis of therapeutics : a textbook of pharmacology, toxicology and therapeutics for physicians and medical students.
2 nd Edition. New-York, 1955, 178-205. The Mac Millan Company.

182 - GRANDBOIS J.

Lupus erythematosus.
Analyse de 44 cas. Un. Med. Canada. 1960, 89, 282-296.

183 - GRANGER D.P.

Transverse myelitis with recovery : the only manifestation of systemic lupus erythematosus.
Neurology (Minneap.) 1960, 10, 325-329.

184 - GREEHOUSE A.H. et ALBUQUERQUE.

On chorea, lupus erythematosus and cerebral arteritis.
Arch. Int. Med. 1966, 117, 3, 389-393.

185 - GRIBETZ D. et HENLEY N.L.

Systemic lupus erythematosus in childhood.
J. Mount. Sinaï. Hosp. NY. 1959, 26, 289-296.

186 - GRIFFIN S.W., ULLOA A. et HOLLEY H.L.

The familial occurence of systemic lupus erythematosus.
A case report. Arth. Rheum. 1958, 1, 544-547.

187 - GRIFFITH G.C. et VURAL I.L.

Acute and Incubate disseminated lupus erythematosus : a correlation of clinical and post-mortem findings in eighteen cases.
Circulation 1951, 3, 492-500.

188 - GROSS L.

Cardiac lesions in Libman. Sacks disease with consideration of its relationship to acute diffuse lupus erythematosus.
Amer. J. Path. 1940, 16, 375-408.

189 - GRUPPER C. et MARCEL G.A.G.

Le traitement du lupus érythémateux aigu.
Rev. Prat. 1965, 15, 19, 2585-2593.

190 - GUEFT B.

Depolymerisation of nucleic acide in acute disseminated lupus erythematosus.
Arch. Derm. (Chicago) 1950, 61, 892-897.

191 - GUEFT B. et LAUFER A.

Further cytochemical studies in systemic lupus erythematosus.
Arch. Path. (Chicago) 1954, 57, 201-226.

192 - HAHN A.L.

Systemic lupus erythematosus associated with procainamide therapy.
Missouri. Med. 1964, 61, 19-23.

193 - HALL A.P., BARDAWIL W.A., BAYLES T.B., MEDNIS A.D. et GALINS N.

The relations between the antinuclear, rhumatoid and L.E.-cell factors in the systemic rhumatic disease.
New. Engl. S. Med. 1960, 263, 769-775.

194 - HAMARD M., CANNAT A. et SELIGMANN M.

La recherche d'anticorps antinucléaires par immuno-fluorescence. (Etude de 1430 serum).
Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 1964, IX, 716-728.

195 - HANRAHAN G.E.

3 cases of disseminated lupus erythematosus with psychosis.
Canad. Med. Ass. Journ. 1954, 71, 374-377.

196 - HARADA K.

Histopathology of the central nervous system in patient with systemic lupus erythematosus.
Psych. Neur. Jap. 1960, 62, 467-497.

197 - HARGRAVES M.M.

Production in vitro of L.E. Cell phenomenon ; use of normal bone marrow elements and blood plasma from patients with acute disseminated lupus erythematosus.
Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin. 1944, 24, 234-237.

198 - HARGRAVES M.M.

Systemic lupus erythematosus and L.E. Cell phenomenon (Scientific Exhibit). Postgrad. Med. 1954, 16, 163-174.

199 - HARGRAVES M.M., RICHMOND H. et MORTON R.

Presentation of two bone marrow elements : the "Tart" cell and "L.E." Cell.
Proc. Staff. Meet Mayo. Clin. 1948, 23, 25-28.

200 - HARRINGTON W.J., MINNICH V., HOLLINGSWORTH J.W. et MOORE C.V.

Demonstration of thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura.
J. Lab. Clin. Med. 1951, 38, 1-10.

201 - HARRIS M.Y., MILLS G.C., LEVIN W.C.

Coexistent systemic lupus erythematosus and porphyria.
Arch. Int. Med. 1966, mars, 117, 3, 425-428.

202 - HART F.D. et GOLDING J.R.

Rheumatoid Neuropathy.
Brit. Med. J. 1960, 5186, 1594-1600.

203 - HARTMANN F., MASSIN M.

Les manifestations rétiniennes de la lupo-érythémato viscérite maligne.
Ann. Ocul. Paris 1956, 189, 12, 973-987.

204 - HARVEY A.M., SHULMAN L.E., TUMULTY A., CONLEY C.L. et SCHOENRICH E.H.

Systemic lupus erythematosus : review of the literature and clinical analysis of 138 cases.
Medicine (Baltimore) 1954 (Dec.), 33, 291-437.

205 - HASERICK J.R.

Blood factor in acute disseminated lupus erythematosus.
Arch. Derm. (Chicago) 1950 (juin), 61, 889-891.

206 - HASERICH J.R.

Effect of cortisone and corticotropin on prognosis of systemic lupus erythematosus ; survey of 83 patients with positive plasma L.E. tests.
Arch. Derm. (Chicago) 1953 (Dec.), 68, 714-725.

207 - HASERICK J.R.

Modern concepts of systemic lupus erythematosus : review of 126 cases.
J. Chron. Dis. 1955 (Mars), 1, 317-334.

208 - HASERICK J.R.

A paraître. Cité par : E.L. DUBOIS 126.

209 - HASERICK J.R. et BORTZ D.W.

A new diagnostic test for acute disseminated lupus erythematosus.
Cleveland Clin. Quart. 1949 (juillet), 16, 158-161.

210 - HASERICK J.R., CORCORAN A.C. et DUSTAN H.P.

A.C.T.H. et cortisone in acute crisis of systemic lupus erythematosus.
J.A.M.A. 1951, (juin 16) 146, 643-645.

211 - HASERICK J.R., LEWIS L.A. et BORTZ D.W.

Blood factor in acute disseminated lupus erythematosus ; determination of Gamma-globulin as specific plasma fraction.
Amer. J. Med. Sci. 1950 (juin), 219, 660-663.

212 - HAUSER W.

Uber den nachweis der L.E. factors im liquor cerebrospinalis bei lupus erythematodes cum exacerbatione acuta des zentral nervon systems.
Med. Klin. 1951, 46, 412.

213 - HEFFINK R.

Le lupus érythémateux disséminé chez l'enfant.
Arch. Franc. Pédiat. 1958, 15, 25-50.

214 - HELLER P., et ZIMMERMAN H.J.

Nucléophagocytosis.
Arch. Intern. Med. 1956, 97, 403-408.

215 - HELLMAN E.

Allergy to Procaine amide.
J.A.M.A. 1952, 149, 1393-1394.

216 - HELYER B.J. et HOWIE J.B.

Positive lupus erythematosus tests in a cross-bred strain of mice NZB/BL-NZY/BL.
Proc. Univ. Otago (New-Zealand) Med. School. 1961 (juillet) 39, 3-4.

217 - HELYER B.J. et HOWIE J.B.

Spontaneous auto-immune disease in NZB/BL mice.
Brit. J. Haemat. 1963 (avril), 9, 119-131.

218 - HELYER B.J. et HOWIE J.B.

The thymus and auto-immune disease.
Lancet 1963 (Nov. 16), 2, 1026-1029.

219 - HENCH P.S., KENDALL E.C., SLOCUMB C.H. et POLLEY H.F.

Effects of cortisone acetate and pituitary A.C.T.H. on rheumatoid arthritis, rhumatic fever and certain other conditions ; study in clinical physiology.
Arch. Inter. Med. (Chicago), 1950 (Avril) 85, 545-666.

220 - HENN M.J., PARKIN T.W., HARGRAVES M.M. et ODEL H.M.

Acute systemic lupus erythematosus syndrome from hydralazine hydrochloride.
Arch. Intern. Med. (Chicago), 1955, 95, 857-868.

221 - HEPTINSTALL R.H. et SOWRY G.S.C.

Peripheral neuritis in systemic lupus erythematosus.
Brit. Med. J. 1952 (mars 8), 1, 525-527.

222 - HERZ E. et MYERS R.

The extra-pyramidal diseases.
In BAKER A.B. Ed. Clinical neurology Ed.2. New-York : Hoerber-Harper 1963, pp. 1285-1337.

223 - HERZBERG J.J. Von.

Der akute erythematodes.
Der internist. 1963, 4, 11, 475-480.

224 - HIJMANS W., DONIACH O., ROITT I.M., et HOLBOROW E.J.

Serological overlop between lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and thyroid auto-immune disease.
Brit. Med. 1961 (oct. 7) 5257, 909-914.

225 - HIJMANS W., SCHUIT H.R.E., MANDEMA E., NIENHUIS R.L.F., FELTKAMP T.E.W., HOLBOROW E.J. et JOHNSON G.D.

Comparative study for the detection of antinuclear factors with the fluorescent antibody technique.
Ann. Rheum. Dis. 1964 (Janv.), 23, 73-77.

226 - HILDRETH E.A., BIRO C.E. et Mc-CREARY T.A.

Persistence of the "Hydralazine syndrome" : A follow-up of study of eleven cases.
J.A.M.A. 1960 (juin 11) 173, 657-660.

227 - HILL L.C.

Systemic lupus erythematosus.
Brit. Med. J. 1957 (sept. 21), 2, 655-660.

228 - HITCHINGS G.H. et ELION G.B.

Chemical suppression of the immune reponse.
Pharm. Rev. 1963, 15, 365-405.

229 - HITZIG W.H., LABHART A. et UEHLINGER E.

Transitory hemophilia with inhibitory bodies in the presence of rheumatism.
Helv. Med. Acta. 1951 (oct.), 18, 410-412.

230 - HOCH P.H.

Experimentally produced psychoses.
Am. J. Psychiat. 1951, 107, 607-611.

231 - HOEFER P.E.A. et GLASER G.H.

Effects of pituitary adreno-corticotrophic hormone (ACTH) therapy : electroencephalographic and neuropsychiatric changes in 15 patients.
J.A.M.A. 1950, 143, 620. Cité par GLASER 1953.

232 - HOFFMAN B.J.

Sensitivity to sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus.
Arch. Derm. 1945 (Mars) 51, 190-192.

233 - HOLBOROW E.J.

Systemic lupus erythematosus in clinical aspects of immunology. Edited by GELL, P.G.H. et COOMBS, R.R.A. Blackwell scientific publications. Oxford 1965, 677-694.

234 - HOLBOROW E.J. et JOHNSON G.D.

Antinuclear factor in systemic lupus erythematosus. A consideration of the immunofluorescent method of detecting antinuclear bodies with result obtained in a family study.
Arthr. Rheum. 1964, 17, 119-127.

235 - HOLBOROW E.J., WEIR D.M. et JOHNSON G.D.

A serum factor in lupus erythematosus with affinity for tissue nuclear.
Brit. Med. J. 1957, 2, 732-734.

236 - HOLLENDER M.H.

Psychological reactions to cortisone ; a clinical note.
Psychosom. Med. 1952, 14, 306-308.

237 - HOLLENHORST R.W. et HENDERSON J.W.

The ocular manifestations of the diffuse collagen diseases.
Am. J.M.Sc. 1951, 221, 211-222.

238 - HOLLEY H.L.

Drug therapy and the etiology of systemic lupus erythematosus.
Ann. Int. Med. 1961 (Dec.), 55, 1036-1039.

239 - HOLLEY H.L.

Evidence for a predisposition to rheumatic diseases in families of patients developping drug-induced systemic lupus erythematosus.
Arth. Rheum. 1964, 7, 684-686.

240 - HOLMAN H.R.

Genetic studies of systemic lupus erythematosus.
Arthr. Rheum. Supp. 1963, 6, 513-523.

241 - HOLMAN H.R.

Discussion in chap. 10. Fluorescent antibody studies of S.L.E., J. VASQUEZ, "immunologic aspects of rheumatoid arthritis and SLE".
Arthr. Rheum. 1963 (Août 2 part) 6, 536-541.

242 - HOLMAN H.R. et DEICHER H.R.

The reaction of the L.E. cell factor with desoxyribonucleoprotein of the cell nucleus.
J. Clin. Invest. 1959 (Nov.), 38, 2059-2072.

243 - HOLMAN H.R., DEICHER H.R. et KUNKEL H.G.

The LE Cell et the LE Serum factors.
Bull. NY. Acad. Med. 1959 (juillet) 35, 409-418.

244 - HOLMAN H.R. et KUNKEL H.G.

Affinity between the lupus erythematosus serum factor and cell nuclei and nucleoprotein.
Science 1957, (juillet 26) 126, 162-163.

245 - HOLMAN H.R. et KUNKEL H.G.

Antinuclear antibodies and their detection in systemic lupus erythematosus (SLE).
Bull. Rheum. Dis. 1959 (oct.) 10, 197-198.

246 - HOLT K.S.

Epilepsy and lupus erythematosus.
Pro. Roy. Soc. Med. 1964, 57, 2, 115.

247 - HONEY M.

Systemic lupus erythematosus presenting with sulphonamide hypersensitivy reaction.
Brit. Med. J. 1956 (juin 2), 1, 1272-1275.

248 - HOTCHKISS R.D.

A microchemical reaction resulting in the staining of polysaccharide structures in fixed tissue preparations.
Arch. Biochem. 1948, 16, 131-141.

249 - HUAULT M.C.

Le lupus érythémateux systémique chez l'enfant.
Thèse. Med. Paris 1962, n° 1351.

250 - JACOBS J.C.

Systemic lupus erythematosus following treatment with anti-convulsant medications.
Abst. Arth. Rheum. 1962 (Juin), 5, 304.

251 - JACOBS J.C.

Systemic lupus erythematosus. Report of 35 cases with discussion of seven apparently induced by anticonvulsant medication, and of prognosis and treatment.
Pediatrics, 1963 (Août), 32, 257-264.

252 - JAILER J.W., ROSENFELD M. et SHANNON J.A.

Influence of orally administrated alkali and acid on renal excretion of quinacrine, chloroquine and santoquine.
J. Clin. Invest. 1947 (Nov.), 26, 1168-1172.

253 - JARCHO S.

Lupus erythematosus associated with visceral vascular lesions ; series of autopsied cases.
Bull. Hohns Hopkins Hosp. 1936 (oct.) 59, 262-273.

254 - JERI R.

Complicaciones neurologicas del lupus erithematosus disaminado.
Rev. neuro-psiquiat. 1953, 16, 193-203.

255 - JESSAR R.A., LAMONT-HAVERS R.W. et RAGAN

Natural history of lupus erythematosus disseminatus.
Ann. Int. Med. 1953, 38, 717-731.

256 - JOSEPH R.R. et ZARAFONETIS C.S.D.

Fatal systemic lupus erythematosus in identical twins : case reports and review of the literature.
Amer. J. Med. Sci. 1965 (Fev.) 249, 190-199.

257 - KABAKOW B., WEIMOKLY S.S., LYONS H.A.

Bilateral central retinal artery occlusion.
Arch. Opht. Chicago. 1955, 54, 5, 670-676.

258 - KAHM M.F.

L'immunologie de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux disséminé.
Actualité rhumatologique 1964-1965 - 1 volume.
Expansion scientifique, édit. Paris, pp. 26-33.

259 - KAHN M.F.

Les frontières du lupus érythémateux. I. Signification de la cellule de Hargraves (dite cellule LE).
Presse Medic. 1966, 74, 18, 909-910.

260 - KAHN M.F., DEBEYRE N. et RYCKEWAERT A.

Comparaison entre les résultats de la recherche de cellules de Hargraves et ceux de la recherche des anticorps antinucléaires et antinucléoprotéines.
Sem. Hop. Paris. 1965, 41, 1099-1103.

261 - KALOW W.

Pharmacogenetics, hereditary and the response to drugs.
Philadelphia 1962, SAUNDERS W.B. et Co.

262 - KAPLAN J.M., WACHTEL H.L., CZARNECKI S.W. et SAMPSON J.J.

Lupus-like illness precipitated by procainamide hydrochloride.
J.A.M.A. 1965 (mai 10) 192, 444-447.

263 - KAPOSI M.

Neue berträge zur kenntniss des lupus erythematosus.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 1872, 4, 36-78.

264 - KAPOSI M., BESNIER et DOYON. -

Traité des Maladies de la Peau 1891.

265 - KEIL H.

Conception of lupus erythematosus and its morphologic variants with particular reference to "systemic" lupus erythematosus.
Arch. Derm. (Chicago) 1937 (Oct.) 36, 729-757.

266 - KEIL H.

Dermatomyositis and systemic lupus erythematosus II. Comparative study of essential clinicopathologic features.
Arch. Intern. Med. (Chicago) 1940 (Août) 66, 339-383.

267 - KELLUM R.E. et HASERICK J.R.

Systemic lupus erythematosus. A statistical evaluation of mortality based on a consecutive series of 299 patients.
Arch. Int. Med. (Chicago) 1964 (Fev.) 113, 200-207.

268 - KERNOHAN J.W., WOLTMAN H.W. et BARNES A.R.

Involvement of the nervous system associated with endocarditis.
Arch. Neurol. Psychiat. 1939, 42, 789-809.

269 - KHONDKARIAN O.A., POPOVA L.M., DUBROUSKAIA V.F.

Sur les aspects cliniques et thérapeutiques des manifestations neurologiques du lupus érythémateux.
Sovet. Med. 1961 (Déc.), 25, 61-64.

270 - KHOUNOVA A.P.

Atteinte du système nerveux au cours du L.E.D.
Sovet. Med. 1964, 28, 73-80.

271 - KLAUDER J.V. et ELLIS V.M.

Effective treatment of lupus erythematosus and exsudative retinitis with a gold compound.
Arch. Opht. (Chicago) 1939, 21, 893-894.

272 - KLEMPERER P.

Concept of collagen diseases.
Amer. J. Path. 1950 (juillet), 26, 505-519.

273 - KLEMPERER P.

Concept of collagen diseases in Medicine.
Amer Rev. Resp. Dis. 1961 (Mars) 83, 331-339.

274 - KLEMPERER P.

Concept of connective-tissue disease.
Circulation 1962 (Mai), 25, 869-871.

275 - KLEMPERER P.

Diseases of the collagen system.
Bull. NY Acad. Med. 1947 (Oct.) 23, 581-588.

276 - KLEMPERER P.

La pathologie du lupus érythémateux disséminé.
Arch. Belges. Derm. Syph. 1952, 7, 241-257.

277 - KLEMPERER P.

Pathogenesis of lupus erythematosus and allied conditions.
Ann. Intern. Med. 1948 (Janv.) 28, 1-11.

278 - KLEMPERER P., GUEFT B. et LEE S.

Nucleic acid depolymerisation in systemic lupus erythematosus.
S. Mt. Sinaï. Hosp. 1949, 16, 61-62.

279 - KLEMPERER P., GUEFT B., LEE S.L., LEUCHTENBERGER G. et POLLISTER A.W.

Cytochemical changes of acute lupus erythematosus.
Arch. Path. (Chicago) 1950 (Mai), 49, 503-516.

280 - KLEMPERER P., POLLACK A.D. et BAEHR G.

Diffuse collagen disease ; acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma.
J.A.M.A. 1942 (Mai 23) 119, 331-332.

281 - KLEMPERER P., POLLACK A.D. et BAEHR G.

On the nature of acute lupus erythematosus.
NY State. J. Med. 1942 (Déc. 1), 42, 2225-2226.

282 - KLEMPERER P., POLLACK A.D. et BAEHR G.

Pathology of disseminated lupus erythematosus.
Arch. Path. (Chicago), 1941 (Oct.), 32, 569-631.

283 - KLINGE F.

Der rhumatismus.
Ergeb. Allg. Path. u. Path. Anat. 1933, 271-351.

284 - KNOWLES H.C. Jr., ZEEK P.M. et BLANKENHORN M.A.

Studies on necrotizing angiitis, peri arteritis nodosa and hypersensitivity angiitis.
Arch. Inter. Med. (Chicago) 1953 (Dec.), 92, 789-805.

285 - KOCH F.L. et MC GUIRE W.P.

Intra-ocular manifestations of acute disseminated lupus erythematosus.
Amer. J. Opht. 1946, 29, 10, 1242-1248.

286 - KOURILSKY R.

Le lupus érythémateux disséminé.
Algérie Med. 1960, 2, 99-143.

287 - KOURILSKY R., VOISIN G. et ROBINEAUX R.

Données immunologiques relatives aux maladies dites du collagène. IIIème congrès international de Biologie clinique Bruxelles 1957.
Presse académique européenne. Bruxelles, 1958, 781-826.

288 - KUNKEL H.G., HOLMAN H.R., DEICHER H.R.G.

Multiple antibodies to cell constituents in systemic lupus erythematosus, "Ciba foundation symposium cellular aspects of immunity".
Churchill, London, 1960, pp. 429-437. Little, Brown and Company, Boston.

289 - KURNICK N.B., PARISER S., SCHWARTZ L.I., LEE S.L. et IRVINE W.

Studies on desoxyribonuclease in systemic lupus erythematosus. Non participation of serum desoxyribonuclease in "L.E. Phenomenon".
J. Clin. Invest. 1952 (Déc.), 31, 1036-1041.

290 - KURZ O.

Augenverän derungen bei lupus erythematodes.
Zeit. Augenh. 1938, 95, 315-322.

291 - KUSHNIRUK W.

Systemic involvement in chronic lupus erythematosus.
J. Canada. Med. Ass. 1957, 76, 184-193.

292 - LACHTERMACHER M. et HOULI J.

Electron microscopy of L.E. phenomena.
Ann. Rheum. Dis. 1965, 24, 558-562.

293 - LADD A.T.

Procainamide induced lupus erythematosus.
New Engl. J. Med. 1962 (Déc. 27) 267, 1357-1358.

294 - LANGE K., ORES R., STRAUSS W. et WACHSTEIN M.

Steroid therapy of systemic lupus erythematosus based on immunologic considerations.
Arth. Rheum. 1965, 8, 244-259.

295 - LAPORTE A., JACQUOT A., LISSAC J. et DAYRAS J.C.

Lupo-erythémato-viscérite maligne, associant hémorragies multiples et manifestations cutanées, pulmonaires, méningo-encéphaliques, ganglionnaires et hépato-spléniques.
Presse Med. 1956, 64, 52, 1231-1232.

296 - LAPRESLE J.

Les manifestations neuro-psychiques du lupus érythémateux disséminé.
Som. Hôp. Paris. 1962, 38, 36-39.

297 - LAPRESLE J.

Sur un cas de polyradiculonévrite apparue au cours de l'évolution d'un lupus érythémateux aigu disséminé.
A paraître.

298 - LARSON D.

Systemic lupus erythematosus.
Boston. Little, Brown et Co. 1961.

299 - LAURELL A.B. et NILSSON I.M.

Hypergammaglobulinemia, circulating anticoagulant, ana biologic false positive wassermann reaction ; a study in two cases.
J. Lab. Clin. Med. 1957 (Mai) 49, 694-707.

300 - LEDER S. et URBANSKI

Psychose associée au lupus érythémateux disséminé ; à propos d'un cas.
Pol. Tyg. Lek. 1960, 15, 1418-1421.

301 - LEE S.L. et SANDERS M.

Disorder of blood coagulation in systemic lupus erythematosus.
J. Clin. Invest. 1955 (Déc.), 34, 1814-1822.

302 - LELLI G.

Electron-microscopic observations on the subject of collagen diseases.
Acta. Med. Scand. 1956, Suppl. 312, 351-357.

303 - LENG-LEVY S., DAVID-CHAUSSE J., GIBAUD H., VITAL C. et CAILLAUD J.

Les manifestations nerveuses de la lupo-erythemato-viscérite maligne.
J. Med. Bordeaux. 1960, 137, 7, 695-702.

304 - LEONHART T.

Hereditary hypergammaglobulinaemia and systemic lupus erythematosus II. Serological studies.
Acta. Med. Scand. 1959 (Déc. 5), 165, 395-401.

305 - LESSOF M.

Sydenham's chorea.
Guy's. Hôp. Rep. 1958, 107, 185-206.

306 - LEVINE M.C.

Lupus erythematosus and anticonvulsivant drugs.
Pediatrics 1964 (Janv.) 33, 144-145.

307 - LEWIS D.C.

Systemic lupus and polyneuropathy.
Arch. Int. Med. 1965, 116, 4, 518-522.

308 - LEWIS B.I., SINTON D.W. et KNOTT J.R.

Central nervous system involvement in disorders of collagen.
A.M.A. Arch. Int. Med. 1954, 93, 3, 315-327.

309 - LIAN C., SIGUIER F., DUPERRAT B. et SARRAZIN A.

Lupo-érythémato-viscérite maligne d'évolution fatale malgré une pénicillothérapie massive (observation anatomo-clinique).
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1947, 63, 193-199.

310 - LIAN C., SIGUIER F., DUPERRAT B. et SARRAZIN A.

Les lupo-érythémato-viscérites malignes.
Sem. Hôp. Paris 1947, 23, 1905-1922.

311 - LIBMAN E. et SACKS B.

A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis.
Arch. Intern. Med. (Chicago) 1924 (juin), 33, 701-737.

312 - LIEF V.F. et SILVERMAN T.

Psychosis associated with lupus erythematosus disseminatus.
Arch. Gen. Psychiat. 1960, 3, 608-611.

313 - LINDQUIST T.

Lupus erythematosus disseminatus after administration of Mesantoin.
Acta. Med. Scand. 1957, 158, 131-138.

314 - LISON L.

Histochimie et cytochimie animale.
Paris. Gauthiers-Villars. 1953.

315 - LIVINGTON S.

Treatment of epilepsy with diphenylhydantoin sodium (Dilantin sodium).
Postgrad. Med. 1956, 20, 584-590.

316 - LOELIGER A.

Prothrombin as co-factor of the circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus.
Thromb. Diath. Haemorrh. 1959, 3, 237-253.

317 - LOESER E.W.Jr.

Studies on the metabolism of diphenylhydantoin (Dilantin).
Neurology 1961, 11, 424-429.

318 - LORENZEN et VIDEBACK A.

Treatment of collagen diseases with cytostatics.
Lancet. 1965, 2, 558-561.

319 - LOSADA M. et GARCIA R.

Aspects cliniques du lupus érythémateux disséminé.
Rev. Med. Chile. 1964 (mars), 92, 204-210.

320 - LOWELL F.C., FRANKLIN W., BEALE H.D. et SCHILLER I.W.

Occurence of convulsive seizures during treatment of asthma with cortisone acetate.
New-Engl. J. Med. 1951 (Janv. 11) 244, 49-52.

321 - LOWMAN E.W. et SLOCUMB C.H.

The peripheral vascular lesion of lupus erythematosus.
Ann. Intern. Med. 1952 (Mai), 36, 1206-1216.

322 - Mc. CLARY A.R., MEYER E. et WEITZMANN E.L.

Observation on the role of the mechanism of depression in some patients with disseminated lupus erythematosus.
Psychosom. Med., 1955 (Juil-Août) 17, 4, 311-321.

323 - MC EWEN C.

Discussion of paper "the psychotic manifestations of systemic lupus erythematosus".
Arth. Rheum. 1959, 2, 53-54.

324 - MACKAY I.R. et BURNETT F.M.

"Auto-immune diseases. Pathogenesis, chemistry et therapy".
C. Thomas, publisher, springfield, III. 1963.

325 - MACRAE D., O'REILLY S.

One some neuro-oto-ophtalmological manifestations of systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa.
Eye, Ear, Nose, and throat month. 1957 (Déc.) 36,12, 721-726.

326 - MADDOCK R.K.Jr.

Incidence of systemic lupus erythematosus by age and sex.
J.A.M.A. 1965 (Janv. 11) 191, 137-138.

327 - MAJOLIER J.E.A.

Contribution à l'étude des manifestations oculaires dans le lupus érythémateux disséminé.
Thèse Med. Paris 1959, n° 137.

328 - MALAMUD N. et SAVER G.

Neuropathologic findings in disseminated lupus erythématosus.
Arch. Neurol. 1954 (Juin), 71, 723-731.

329 - MALDONADA J.E., ALARCON-SEGOVIA D., PEASE G. et BROWN A.L.Jr.

Electron microscopy of the lupus erythematosus cell.
Proc. Mayo. Clin. 1963 (juin 5) 38, 219-224.

330 - MARLOW E.E., PEABODY H.D. Jr., NICKEL W.R.

Familial occurence of systemic lupus erythematosus.
J. Amer. Med. Ass. 1960 (Août 13) 173, 1641-1643.

331 - MARMONT A.

Value and limitations of the L.E. Cell test in syndrome know as systemic lupus erythematosus without skin eruption.
Acta. Haemat. 1955, 13, 257-272.

332 - MARSDEN C.W.

Porphyria during chloroquine therapy.
Brit. J. Derm. 1959, 71, 219, cité par Harris.

333 - MATOSSY-RAYMOND Y.

Contribution à l'étude du lupus érythémateux aigu disséminé (étude histologique).
Thèse Paris 1957, 103 p.

334 - MARTEN R.H. et BLACKBURN E.K.

Lupus erythomatosus. A five year follow-up of 77 cases.
Arch. Derm. 1961, 83, 432-436.

335 - MAUMENEE A.E.

Retinal lesions in lupus erythematosus.
Am. J. Opht. 1940, 23, 9, 971-981.

336 - MEACHAM G.C. et WEISBERGER A.S.

Unusual manifestations of disseminated lupus.
Ann. Int. Med. 1955 (juillet) 43, 143-152.

337 - MEAGHER J.N., MC COY F. et ROSSEL C.

Disseminated lupus erythematosus simulating intracranial mass lesion. Report of an unusual case.
Neurology 1961, 11, 862-865.

338 - MEDAL L.S. et LISKER R.

Circulating anticoagulants in disseminated lupus erythemateux.
Brit. J. Haemat. 1959 (juillet) 5, 284-293.

339 - MELLE M.A. VAN

Systemic lupus erythematosus and central nervous system. Description of a case.
Folia psychiat. neerl. 1959, 62, 316-323.

340 - MELLERS R.L. et RESH J.A.

Convulsive disorders in adults.
Postgrad. Med. 1949, 6, 452-458.

341 - MELLORS R.C., ORTEGA L.G. et HOLMAN H.R.

Role of gamma-globulines in pathogenesis of renal lesions in systemic lupus erythematosus and chronic membranous glomerulo-nephritis, with an observation on lupus erythematosus cell reaction.
J. Exp. Med. 1957 (Août 1), 106, 191-202.

342 - METCALF R.G., KUNA A., MACCARRON D.

Disseminated lupus erythematosus versus drug reaction ; report of a case receiving chlorpromazine.
J. Maine. M. Ass. 1959 (Juillet) 50, 7, 251-254.

343 - MICHAUX L., GALLOT H.M., KOUPERNIK C. et KOCHNEVIS A.

Troubles psychiques au cours d'un L.E.D. sans détermination cutanée.
An. Medic. Psychol. 1961 (Nov.), 4, 724-732.

344 - MICHELSON H.E.

Symposium on systemic lupus erythematosus ; remarks on lupus erythematosus.
Proc. Staaff. Mayo. Clin. 1952, 27, 431-436.

345 - MIESCHER P.A. et DELACRETAZ J.

Demonstration d'un phénomène L.E. positif dans deux cas d'hypersensibilité médicamenteuse.
Schw. Med. Wsch. 1953, 23, 536-538.

346 - MIESCHER P. et VÖRLANDER

Immunopathologic in Klinik and Forschung.
Stuttgart georg Thieme 1961. Cité par 223.

347 - MIESCHER P. et JACKSON F.

Auto-immune phenomena in the course of drug allergies.
Schw. Med. Wschr. 1962 (mars 31) 92, 384-388.

348 - MIKHEEV V.V.

Neuropathologie du lupus érythémateux disséminé.
Sovet Med. 1965 (mai), 28, 38-39.

349 - MIKKELSEN W.M., ZEVELY H.A., CHATELIN N.H., DUFF I.F. et FRENCH H.J.

A clinicopathologic study of fifty cases of connectives tissue disease.
U. Mich. Bull. 1956 (avril 22), 22, 127-155.

350 - MINTZ G. et FRAGA A.

Arteritis in systemic lupus erythematosus.
Arch. Int. Med. 1965 (juillet 116, 55-66.

351 - MÖLLERBERG H.

Attempts to produce the "hydralazine syndrome" in the albino rat.
Acta med. Scand. 1958, 161, 443-445.

352 - MONIER J.C.

Collagénose post-hydralazinique chez le rat.
Thèse Alger 1959.

353 - MONTGOMERY H.

Pathology of lupus erythematosus.
J. Invest. Derm. 1939 (Déc.), 2, 343-359.

354 - MONTGOMERY H., MC CREIGHT W.G.

Disseminated lupus erythematosus.
Arch. Derm. (Chicago) 1949 (Sept) 60, 356-372.

355 - MOORE J.E. et LUTZ W.B.

Natural history of systemic lupus erythematosus : Approach to its study through chronic biologic false positive reactors.
J. Chron. Dis. 1955, 1, 297-316.

356 - MOORE R.D., WEISBERGER A.S., BOWERFIND E.S.Jr.

Histochemical studies of lymph nodes in disseminated lupus.
A.M.A. Arch. Path. 1956, 62, 472-478.

357 - MORE R.H., MC. MILLAN G.C. et DUFF G.L.

The pathology of sulfonamide allergy in man.
Amer. J. Path. 1946 (juillet), 22, 703-736.

358 - MORRIS M.H.

Acute lupus erythematosus disseminatus treated with penicillin.
NY State. J. Med. 1946 (avril) 46, 917-918.

359 - MORROW J.D., SCHROEDER H.A. et PERRY H.M.Jr.

Studies on control of hypertension by hyphex. II. Toxic reactions and side effects.
Circulation 1953, 8, 829-839.

360 - MORSE J.H., MÜLLER-EBERHARD H.J. et KUNKEL H.G.

Antinuclear factors and serum complement in systemic lupus erythematosus.
Bull. NY Acad. Med. 1962 (Oct.), 38, 641-650.

361 - MORSIER G. DE.

Lupus érythémateux disséminé avec lésions encéphalo-médullaires et troubles mentaux. Atrophie granulaire de l'écorce et hypertrophie de l'olive bulbaire.
World Neurology. 1962, 3, 8, 629-658.

362 - MORSIER G. DE. et GAILLAND L.A.

Lupus érythémateux avec artérite généralisée, atrophie granulaire et lésions cérébrales multiples.
Schweiz. Neur. Gesel. 1958 (Nov.) 82, 258-260.

363 - MORTEO O.G., FRANKLIN E.C., MC-EWEN C., PHYTHYON J. et TANNER M.

Clinical and laboratory studies of relatives of patients with systemic lupus erythematosus.
Arth. Rheum. 1961 (Août) 4, 356-363.

364 - MOSQUERA J.M.

Etude clinique ophtalmoscopique du lupus érythémateux disséminé.
Sem. Med. B. Air. 1958, 112, 23, 954-964.

365 - MOVAT H.Z. et MORE R.H.

The nature and origin of fibrinoïd.
Amer. J. Clin. Path. 1957 (Oct.), 28, 331-353.

366 - MOUAT H.Z.

The concept of fibrinoïd.
Amer. J. Med. Sci. 1958 (Sept.), 236, 373-382.

367 - MUELLER J.F. et RATNOFF O.D. et HEINLE R.W.

Observations on characteristics of unusual circulating anticoagulant.
J. Lab. Clin. Med. 1951 (Août) 38, 254-261.

368 - MULLER J.C., RAST C.J. Jr., PRYOR W.W. et ORGAIN E.A.

Late systemic complications of hydralazine (apressoline) therapy.
J.A.M.A. 1955, 157, 894-899.

369 - MUND A., SIMSON J. et ROTHFIELD N.

Effect of pregnancy on course of systemic lupus erythematosus.
J.A.M.A. 1963, 183, 917-920.

370 - MUSSINI-MONTPELLIER J. et STREIT R.

Anatomie pathologique du lupus érythémateux.
Algérie Med. 1954, 58, 7, 525-547.

371 - MUSTATA, N et TRICA L.

Lupus érythémateux avec manifestations neurologiques.
Viata. Med. 1960, 7, 5, 455-457.

372 - MUSUMECI V.

Atteinte du système nerveux au cours du lupus érythémateux disséminé.
G. Hal. Derm. Sif. 1959, 94, 2, 163-188.

373 - NEUMANN E.

Die picrocarminfärbung and ihre anwendung auf die entzündungslihre.
Arch. mikr. Anat. 1880, 18, 130-150.

374 - NEWTON W.A. Jr.

Cité par RALLISON.

375 - NIEVZOROVA T.R. et VINOGRADOUA O.M.

Manifestations neurologiques au cours du lupus érythémateux disséminé.
Sovet. Med. 1957, 21, 9, 102-109.

376 - O'CONNOR J.F.

Psychoses associated with systemic lupus erythematosus.
Ann. Int. Med. 1959, 51, 526-536.

377 - O'CONNOR J.F. et MUSHER W.J.

Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus.
A study of 150 cases.
Arch. Neurology. 1966 (Fev.), 14, 2, 157-164.

378 - OGRYZLO M.A.

The L.E. (lupus erythematosus) cell reaction. Canada. Med. Ass. J. 1956, 75, 980-993.

379 - OSLER W.

On the visceral complications of erythema exudativum multiforme.
Amer. J. Med. Sci. 1895 (Déc.) 110, 629-646.

380 - OSLER W.

On the visceral manifestations of the erythema group of skin diseases.
Amer. J. Med. Sci. 1904, 127, 1-23.

381 - OSLER W.

The visceral lesions of the erythema group.
Brit. J. Derm. 1900, 12, 227-245.

382 - OTTAVIANI P. et MANDELLI F.

Considérations sur un cas de troubles psychotiques au cours d'une lupo-érythémato-viscérite.
Prog. Med. (Naples), 1965 (Janv. 31), 21, 48-52.

383 - PAINE R.

Procainamide hydrochloride and lupus erythematosus.
J.A.M.A. 1965 (Oct. 4) 194, 23-26.

384 - PALIC-SZANTO O.Von.

Primärer und isolierter lupus erythematosus am Augenlid.
Ophtalmologica. 1955, 130, 3, 186-191.

385 - PARADISE J.L.

Sydenham's chorea without evidence of rheumatic fever. Report of its association with the Henoch-Schonlein syndrome and with systemic lupus erythematosus, and review of the literature.
New-Engl. J. Med. 1960, 263, 13, 625-629.

386 - PARISER S., LITTMAN M.L. et DUFFY J.L.

Cryptococcal meningo-encephalitis associated with systemic lupus erythematosus.
J. Mount. Sinaï. Hosp. 1961 (Nov. Déc.) 28, 550-561.

387 - PASSARON H.N., LLOVERAS J.H. and VASQUEZ E.

Exacerbated chronic lupus erythematosus and acute porphyria.
Arch. Argent. Derm. 1962, 12, 299. Cité par HARRIS 1966.

388 - PASTOR B.H., SLOANNE N.G. et GOLDBURGH H.L.

Disseminated lupus erythematosus in the male. Report of five cases.
New-Engl. J. Med. 1951, 244, 81-84.

389 - PAUFIQUE L., BONNET J.L. et BONNET I.

Manifestations oculaires du lupus érythémateux.
Bull. Soc. Opht. France. 1953, 351-353.

390 - PAUFIQUE L. et ROYER J.

Valeur sémiologique des nodules dysoriques de la rétine. Leur importance pour le diagnostic des maladies du collagène.
Jour. Med. Lyon. 1957. 39, 899, 582-589.

391 - PAULL A.M.

Occurence of "LE" phenomenon in patients with severe penicillin reaction.
New-Engl. J. Med. 1955 (Janv. 27), 252, 128-129.

392 - PAUTRIER I.M.

Maladies du collagène (collagénoses).
Presse med. 1952, 60, 173-174.

393 - PERAZZO D.L., IRIBARREN R. et SAMPAOLESI R.

Sur deux cas de lupus érythémateux avec manifestations oculaires.
Sem. Med. Buenos-Aires. 1954, 105, 1171-1174.

394 - PERRY H.M. Jr. et SCHROEDER H.A.

Syndrome simulating collagen disease caused by hydralazine. (Apressoline).
J.A.M.A. 1954, 154, 670-673.

395 - PETERSON R.D., VERNIER R.L., GOOD R.A.

Interrelationships of mesenchymal diseases with consideration of possible genetic mechanisms.
Ann. Rev. Med. 1963, 14, 1-40.

396 - PIERCE R. et LOGOTHETIS J.

Spinal fluid pleocytosis in systemic lupus erythematosus. A case report and review of the literature.
J. Lancet. 1962 (Nov.) 82, 458-460.

397 - PIGUET B.

Le lupus érythémateux disséminé. Etude clinique et thérapeutique.
Sem. Hôp. Paris. 1955, 31, 3727-3736.

398 - PILLAT A.

Ueber das vorkommen von chorioiditis bei lupus erythematodes.
Arch. Opht. 1935, 133, 566-577.

399 - PINCUS G. et HOAGLAND H.

Adrenal cortical responses to stress in normal men and in those with personnality disorders. Stress responses in normal and psychotic subjects.
Am. J. Psychiat. 1950, 106, 641-651.

400 - PIPER P.G.

Disseminated lupus erythematosus with involvement of the spinal cord.
J.A.M.A. 1953, 153, 3, 215-217.

401 - PISITSKY J.E.

Psychosomatic aspects of disseminated lupus.
Arch. Derm. Syph. 1946, 54, 33. Cité par MC. CLARY.

402 - PLOTZ C.M., BLUNT J.W. Jr. et RAGAN C.

Effect of pituitary adrenocorticotropic hormone (A.C.T.H.) in disseminated lupus erythematosus.
Arch. Derm. Syph. 1950, 61, 913-918.

403 - POLATIN P., LESSE S. et HARRIS M.M.

Uses of larges doses of cortisone in schizophrenia.
Arch. Neur. Psychiat. 1955, 73, 485-495.

404 - POLICARD, A.

Position actuelle du problème de la substance fondamentale.
Press. Med. 1954, 16, 343-345.

405 - POLLACK A.D.

Some observations on the pathology of systemic lupus erythematosus.
J. Mount. Sinaf. Hosp. NY. 1959 (mai-juin), 26, 224-240.

406 - POLLACK A.D.

Visceral and vascular lesions in scleroderma.
Arch. Path. 1940, 29, 852-861.

407 - POLLAK O. et ZISKIND J.M.

Death during sulfonamide treatment : Finding of liver cells in brain.
J. Nerv. Ment. Dis. 1943 (Déc.) 98, 648-655.

408 - POLLAK V.E.

Antinuclear antibodies in families of patients with systemic lupus erythematosus.
New. Engl. J. Med. 1964 (juillet), 271, 165-171.

409 - POLLAK V.E., GROVE W.J., KARK R.M., MUEHRCKE R.C., PIRANI C.L. et STECK I.E.

Systemic lupus erythematosus simulating acute surgical condition of the abdomen.
New-Engl. J. Med. 1958 (Août 7), 259, 258-266.

410 - POLLAK V.E., MANDENA E., KARK R.M.

Antinuclear factors in the serum of relatives of patients with systemic lupus erythematosus.
Lancet. 1960 (Nov. 2), 2, 1061-1063.

411 - POLLINGHER B., PINTILIE S., KOROPITZER I.

Tableau clinique d'une encéphalomyélite de type Landry au cours de l'évolution d'un lupus érythémateux disséminé.
Neurol. Psichiat. Neurochir. 1965, 10, 1, 29-32.

412 - POLLISTER A.W. et LEUCHTENBERGER C.

The nature of the specificity of methyl green for chromatin.
Proc. Nat. Acad. Sci. 1949 (Fév.) 35, 111-116.

413 - PRESTHUS J. et SKULSTAD A.

Cortisone therapy in lupus erythematosus disseminatus with affection of the central nervous system.
J. Lancet. 1957 (Janv.), 77, 11-13.

414 - PROCKOP L.D.

Myotonia, Procaine amide and lupus like syndrome.
Arch. Neurology. 1966 (mars) 14, 3, 326-330.

415 - PRUNIERAS M.

Histologie des manifestations cutanées du lupus érythémateux disséminé.
Presse Med. 1956, 64, 772-776.

416 - PRUNIERAS M. et MONTGOMERY H.

Histopathology of cutaneous lesions in systemic lupus.
A.M.A. Arch. Derm. 1956, 74, 177-190.

417 - QUARTON G.C., CLARK L.D., COBB S. et BAUER W.

Mental disturbances associated with A.C.T.H. et cortisone : A review of explanatory hypotheses.
Medicine 1950, 34, 13-50.

418 - RAGAN C.

Personnal communication cité par JESSAR. 255.

419 - RAKOW H.L. et TAYLOR J.S.

Acute disseminated lupus erythematosus without cutaneous manifestations and with heretogene undescribed pulmonary lesions.
Arch. Inter. Med. 1942, 70, 88-100.

420 - RALLISON M.L., CARLISLE J.M., LEE R.E., VERNIER R.L. et GOOD R.A.

Lupus erythematosus and Stevens-Johnson syndrome.
Am. J. Dis. Child. 1961 (juin) 101, 725-738.

421 - RALLISON M.L., O'BRIEN J. et GOOD R.A.

Severe reactions to long-acting sulfonamides. Erythema multiforme exsudativum and lupus erythematosus following administration of sulfamethoxypyridazine and sulfadimethoxine.
Pediatrics 1961, 28, 908-917.

422 - RAPP F.

Localization of antinuclear factors from lupus erythematosus sera in tissue culture.
J. Immun. 1962 (juin), 88, 732-740.

423 - REDA G.C., BOLOGNESE G. et OVI L.

Psychose polymorphe chez un sujet atteint de L.E.D. traité par la cortisone.
Rev. Neurologica. 1956, 26, 3, 265-267.

424 - REINHARDT D.J. et WALDROM J.M.

Lupus erythematosus - like syndrome complicating hydralazine (Apressoline) therapy.
J.A.M.A. 1954, 155, 1491.

425 - RICH A.R.

Hypersensitivity in disease with special reference to periarteritis nodosa, rheumatic fever, disseminated lupus erythematosus and rheumatisme arthritis in "Harvey lectures".
The science press, Lancaster 1947, pp. 106-147.

426 - RICH A.R.

Tissue reactions produced by sensitivity to drugs, in "sensitivity reactions to drugs. A symposium organised by the council for international organisation of medical sciences".
M.L. Rosenheim, et R. Moulton Eds. C.C. Thomas Publisher.
Springfield III 1958, pp. 169-208.

427 - RICH A.R., VOISIN G.A. et BANG F.

Electron microscopic studies of the alteration of collagen fibrils in the arthus phenomenon.
1953, 92, 222. Cité par Kourilsky.

428 - RICHARD J.G.

Le lupus érythémateux disséminé de l'enfant (analyse de 25 observations).
Thèse, med. Paris. 1962, n° 864.

429 - RICHTER R.B.

Peripheral neuropathy and connective tissue disease.
J. Neuropathology. 1954 (Janv.). 13, 168-180.

430 - RICKS P. Jr.

Pregnancy and lupus erythematosus.
Obst. Gyn. 1962 (juillet), 20, 36-38.

431 - ROBINEAUX R., BUFFE D. et KOURILSKY R.

Recherches sur la formation de la cellule de Hargraves.
Ann. Inst. Pasteur. 1956 (juillet), 91, 109-112.

432 - ROBINEAUX R. et PINET J.

La cellule de Hargraves. Description. Signification et techniques de recherche.
Rev. Prat. 1965, 15, 2523-2530.

433 - ROBINEAUX R., VOISIN G.

Lupus érythémateux disséminé, maladie du collagène et malade d'auto-sensibilisation.
Arch. Belg. Derm. Syph. 1959 (Déc.). 15, 371-389.

434 - ROGER J.

Les manifestations neurologiques et psychiatriques du lupus érythémateux disséminé.
Sud Med. Chir. 1958, 91, 2432, 7094-7108.

435 - ROGER J., RANCE A.M. et POINSO R.

Lupus érythémateux disséminé à forme neuropsychique.
Rev. Neur. 1955, 92, 6, 591-593.

436 - ROSENFELD S., SWILLER I., SHEMOY Y.M.V., MORRISON A.N.

Syndrome simulating lymphosarcoma induced diphenylhydantoin sodium.
J.A.M.A. 1961, 176, 6, 491-493.

437 - ROSENGARTEN R. et BOURN J.M.

Listeria septicemia and meningitis in a case of lupus erythematosus.
Neurology, 1959, 9, 10, 704-706.

438 - ROSS W.S. et WELLS B.B.

Systemic lupus erythematosus : A review of the literature.
Am. J. Clin. Path. 1953, 23, 139-160.

439 - ROTHFIELD N.F., PHYTON J.M., MC EWEN C., MIESCHER P.

The role of antinuclear reactions in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. A study of 53 cases.
Arth. Rheum. 1961, 4, 223-239.

440 - ROWE P.B.

Disseminated lupus erythematosus with Sydenham's chorea : Report of a case with review of the literature.
Med. J. Australia. 1963 (Oct.) 50, 11, 586-588.

441 - ROY J.C.

Troubles psychiques au cours du lupus érythémateux disséminé.
Thèse Paris 1964, n° 125, 48 p.

442 - ROYER P.

Lupus érythémateux disséminé chez l'enfant.
Sem. Hôp. Paris. 1962 (Janv.) 38, 40-45.

443 - RUPE C.E. et NICKEL S.N.

New clinical concept of systemic lupus erythematosus. Analysis of 100 cases.
J.A.M.A. 1959 (Oct. 24), 171, 1055-1061.

444 - RUPPLI H. Von et VOSSEN R.

Nebenwirkung der hydantoinkörpertherapie unter dem bilde eines visceralen lupus erythematosus.
Schweiz. Med. Wsch. 1957, 51, 1555-1557.

445 - RUSSEL P.W., HASERICK J.R. et ZUCKER E.M.

Epilepsy in systemic lupus erythematosus.
Arch. Intern. Med. (Chicago) 1951, 88, 78-92.

446 - SALTZSTEIN S.L. et ACKERMAN L.W.

Lymphadenopathy induced by anticonvulsivant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas.
Cancer. 1959 (Jan-Fev.), 12, 164-182.

447 - SAPHIR O.

The Aschoff nodule.
Amer. J. Clin. Path. 1959 (Juin) 31, 534-539.

448 - SARRAZIN A.

La lupo-érythémato-viscérite maligne.
Thèse Paris 1949. N° 340.

449 - SARROUY C., VENEZIA R. et ROMEO.

Lupus érythémateux disséminé chez l'enfant.
Pediatrie. 1955, 10, 560-563.

450 - SCHAERER K.

Uber einer fall von kindlichen lupus erythematodes generalisatus mit eigenartigen Knochen Veränderungen.
Helv. Paediat. Acta. 1958, 13-40 cité par ROYER.

451 - SCHAPOSNIK F. et VAZOUEZ S.

Manifestations neuro-psychiques dues au lupus systémique chez un garçon de 15 ans.
Press. Med. Arg. 1963, 50, 45, 2946-2948.

452 - SCHEINBERG L.

Polyneuritis in systemic lupus erythematosus, review of the literature and report of a case.
New-Engl. J. Med. 1956 (Août 30), 255, 416-421.

453 - SCHEINKER I.M.

Medical neuropathology. Springfield : Charles C. Thomas. Publisher 1951.

454 - SCHOSNIG F.

Das gewebsbild des fieberhaften rheumatismus. Das verhalten der fasern des kollagenen bindegewebes bei rheumatismus und anderen entzündungen.
Virchows. Arch. Path. Anat. 1932, 286, 291-302.

455 - SCHULZE M.L., WAHLE G.H. Jr. et WHITE S.B.

Listeria meningitis in a case of lupus erythematosus disseminatus.
Am. J. Clin. Path. 1953, 23, 1028.

456 - SCHWOOB R.A., BONDUELLE M. et DUPERRAT B.

A propos d'un cas de "lupo-érythémato-viscérite maligne", maladie de Libman-Sacks.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris. 1947, 63, 813-817.

457 - SEDGWICK R.P. et VON HAGEN K.O.

The neurological manifestations of lupus erythematosus and polyarteritis nodosa : report of ten cases.
Bull. Los-Angeles Neur. Soc. 1948 (Sept.) 13, 129-142.

458 - SELIGMANN M.

Données récentes sur le phénomène L.E. et sur les anticorps du lupus érythémateux disséminé.
Presse Med. 1961, 69, 38, 1643-1646.

459 - SELIGMANN M.

Etudes immunologiques sur le lupus érythémateux disséminé.
Rev. Fr. Et. clin. Biol. 1958, 3, 558-570.

460 - SELIGMANN M. et CANNAT A.

Les anticorps antinucléaires du lupus érythémateux disséminé.
Rev. Prat. 1965, 15, 19, 2533-2543.

461 - SEMON H.C. et WOLFF E.

Acute lupus erythematosus with fundus lesions.
Proc. Roy. Soc. Med. 1933, 27, 153-157.

462 - SERRA J.A.

Histochemical tests for proteins and amino-acides ; the characterization of basic proteins.
Stain Technol. 1946, 21, 5-18.

463 - SERVI M. et RESTIVO M.L.

Sur un cas de lupus érythémateux systémique avec manifestations cliniques rares : anémie hémolytique, manifestations cutanées atypiques, amaurose.
Policlinico. 1964, 71, 45, 1649-1658.

464 - SEZE S. DE., KAHN M.F., AUVERT B., et SOLNICA J.

Survenue d'une névrite optique au cours d'un lupus érythémateux disséminé méconnu. Intérêt de l'enquête familiale.
Soc. Med. Hôp. Paris. 1964, 115, 11, 1017-1025.

465 - SHEARN M.A. et PIROFSKY B.

Disseminated lupus erythematosus : analysis of 34 cases.
A.M.A. Arch. Int. Med. 1952, 90, 790-807.

466 - SHULMAN L.E.

Inducing agents and relationship to other diseases.
Arth. Rheum. 1963, VI, 4. Part II. 558-571.

467 - SHULMAN L.E., et HARVEY A.M.

Systemic lupus erythematosus. D.M. (Mai) 1956, 1-43.

468 - SIBLEY W.A., TURCKER H.J., RANOT C.T.

Quinacrine in the treatment of refractory Petit-mal epilepsy.
New-Engl. J. Med. 1962, 267, 7, 332-336.

469 - SIEGAL S., BERKOWITZ J.

Diphenylhydantoin (Dilantin) hypersensitivity with infections mononucleosis-like syndrome and jaundice.
J. Allerg. 1961, 32, 447-451.

470 - SIEKERT R.G. et CLARK E.C.

Neurologic signs and symptoms as early manifestations of systemic lupus erythematosus.
Neurology, 1955 (Fev.), 5, 84-88.

471 - SIGUIER F.

Les maladies vedettes.
Masson Ed. Paris 1957.

472 - SIGUIER F.

La maladie lupique en médecine interne.
1 volume 150 p. L'exanpansion scientifique française. Paris 1963.

473 - SIGUIER F., BETOURNE C., BADIN J. et BONNET DE LA TOUR J.

Les syndromes évoquant les collagénoses consécutives à l'administration d'hydralazine.
Med. Hyg. 1957, 15, 369-370.

474 - SIGUIER F., BETOURNE C., BADIN J., LEVY R., GOGLIN B. et SCHRAMM B.

Les collagénoses infra-cliniques.
Sem. Hôp. Paris. 1958, 34, 161-168.

475 - SIGUIER F., BETOURNE C., GODEAU P., LEBORGNE.

La place de la maladie lupique en médecine interne. (A propos de 62 cas personnels).
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1961 (avril 14), 77, 413-418.

476 - SIGUIER F., BETOURNE E., GODEAU P., LEBORGNE P. et KAHN M.F.

Les conditions d'observation actuelle de la Maladie Lupique.
Soc. Med. Hôp. Paris. 1961 (Janv. 20), 62-69.

477 - SIGUIER F., GODEAU P., LEVY R., BINET J.L., RUEFF B.

Lupus érythémateux et grossesse.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris. 1964, 1, 115, 119-126, et Sem. Hôp. Paris 1965, 18, 4, 1069-1076.

478 - SILVERSTEIN A.

Cerebrovascular accidents as the initial major manifestations of lupus erythematosus.
NY Med. J. 1963 (Oct. 15), 63, 2942-2948.

479 - SMITH E.W. et KURBAN A.

Capillary alterations in lupus erythematosus.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1962 (Avril), 110, 202-219.

480 - SNEDDON I.B.

Subacute systemic lupus erythematosus : Porphyria.
Brit. J. Derm. 1962, 74, 155. Cité par HARRIS 1966.

481 - SOFFER L.J. et BADER R.

Corticotropin and cortisone in acute disseminated lupus erythematosus : results of long term use.
J.A.M.A., 1952 (Juil. 12) 149, 1002-1008.

482 - SOFFER L.J., ELSTER S.K. et HAMERMAN D.J.

Treatment of acute disseminated lupus erythematosus with corticotropin et cortisone.
Arch. Intern. Med. (Chicago) 1954 (avril), 93, 503-514.

483 - SOFFER L.J., LEWITT M.F. et BAEHR G.

Use of cortisone and adreno-corticotropic hormone in acute disseminated lupus erythematosus.
Arch. Intern. Med. (Chicago) 1950 (Oct.) 86, 558-573.

484 - SOREL L.

Research on epileptics drugs.
Epilepsia. 1961. 1, 270-290.

485 - SOUHAMI R.C., HOMMA M., GUMPEL J.M., STEVENS M.B. et SHULMAN L.E.

The absence of antinuclear factors (by immunofluorescence) in certain patients with abnormal L.E. cell.
Tests. Abst. Arth. Rheum. 1965 (juin). 7, 470.

486 - SOUSTEK Z.

Morphologie de la nécrose fibrinoïde, de l'imbibition de fibrine et de l'infiltration fibrinoïde des artérioles.
Cas. Lek. Cesk. 1957, 2, 39-42.

487 - SPARBERG M.

Diagnostically confusing complications of diphenylhydantoin therapy.
Ann. Int. Med. 1963, 59, 914-930.

488 - STASTIN P., STEMBRIDGE V.A., ZIFF M.

Homologous disease : a model for human auto-immune disease.
Arthr. Rheum. 1963. 6, 64-69.

489 - STEELE

Un cas de lupus érythémateux aigu disséminé avec oedème de la papille.
Arch. Opht. 1943. Cité par COCHET. 87.

490 - STEINER J.W. et GELBLOOM A.J.

Intracranial manifestations in two cases of systemic rheumatoid disease.
Arthr. Rheum. 1959 (Déc.) 2, 537-545.

491 - STENSRUD P.A.

Collagen diseases and the nervous system.
T. Norsk. Laeg. 1963, 83, 532-533.

492 - STERN M. et ROBBINS E.S.

Psychoses in systemic lupus erythematosus.
Arch. Gen. Psychiat. 1960, 3, 2, 205-212.

493 - STOLLAR D. et LEVINE L.

Antibodies to denatured D.N.A. in lupus erythematosus serum IV. Evidence for purine determinants in D.N.A.
Arch. Biochem. 1963 (juin), 101, 417-422.

494 - STOLLAR D., LEVINE L. et MAMUR J.

Antibodies to denatured deoxyribonucleic Acid in L.E. serum II. Characterization of antibodies in several sera. Biochem. Biophys. Acta. 1962 (juil 9), 61, 7-18.

495 - STOLLAR D., LEVINE L., LEHRER H.L. et VAN VUNAKIS H.

The antigenic determinants of denatured D.N.A. reactive with lupus erythematosus serum.
Proc. Nat. Acad. Sci. 1962 (mai 15), 48, 874-880.

496 - STURGILL B.C. et CARPENTER R.R.

Antibody to ribosomes in systemic lupus erythematosus.
Arth. Rheum. 1965, VIII, 2, 213-218.

497 - SUTTON L.P. et DODGE K.G.

Relationship of Sydenham's chorea to other rheumatic manifestations.
Am. J.M.Sc. 1938, 195, 656-666.

498 - SVOBDDA L.

Traitement par A.C.T.H. d'une psychose avec lupus érythémateux.
Cesk. Psych. 1957, 53, 2, 106-110.

499 - TALALAJEW W.T.

Der akute rheumatismus.
Klin. Wchnsch. 1929, 8, 124-129.

500 - TAN E.M. et KUNKEL H.G.

An immuno-fluorescent study of the skin lesions in systemic lupus erythematosus.
Arth. Rheum. 1966, 9, 1, 37-46.

501 - TEILUM G.

Pathogenetic studies on lupus erythematosus disseminatus and related diseases.
Acta. Med. Scand. 1946, 123, 126-142.

502 - THIVOLET S. KRATCHKO A., MURAT M.

Recherche quantitative des facteurs antinucléaires par la technique d'immuno-fluorescence au cours de la lupo-érythémato-viscérite maligne.
Presse med. 1963, 71, 963-966.

503 - TIMOFEEVA A.S.

Manifestations psychiques au cours du lupus érythémateux systémique.
Klin. Med. (Moskva) 1964 (Sept.), 42, 85-90.

504 - TRAYANOVA T.G., SURA V.V., SUET et MAODAVSKY.

Destruction of human cells on tissue culture by lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus.
Lancet. 1966, 7435, 452-454.

505 - TSEITLIN V.L.

Les manifestations psychiques au cours du lupus érythémateux disséminé.

Zh. Nevropat. Psikhiat. Korsakov. 1963, 63, 259-262.

506 - TUMULTY P.A.

The clinical course of systemic lupus erythematosus.
J.A.M.A. 1954, 156, 10, 947-953.

507 - TUMULTY P.A. et HARVEY A.M.

Clinical course of disseminated lupus erythematosus.
Bull. Hohns Hopkins Hosp. 1949, 85, 47-73.

508 - TYRER J.H.

La névrite périphérique associée au lupus érythémateux disséminé.
Mem. Fac. Med. Paris 1964.

509 - TYRER J.H.

La névrite périphérique associée au lupus érythémateux disséminé.
Rev. Neurol. 1965. 113, 2, 121-132.

510 - TURIAF J., MARLAND P., MOREAU L.

Les collagénoses viscérales ou supposées telles.
Rapport au 31ème congrés Français de Médecine. Paris 1957.
142-244. Masson. Ed. Paris 1957.

511 - VAZQUEZ J. et DIXON F.J.

Immunohistochemical analysis of lesions associated with "fibrinoid change".
Arch. Path. (Chicago). 1958 (Oct.), 66, 504-517.

512 - VAZQUEZ J. et DIXON F.J.

Immunohistochemical study of lesions in rheumatoid fever, systemic erythematosus and rheumatoid arthritis.
J. Lab. Clin. Investig. 1957 (mai-juin), 6, 205-217.

513 - VEJJAJIVA A.

Systemic lupus erythematosus presenting as acute disseminated encephalomyelitis.
Lancet. 1965 (Fev. 13), 1, 352-353.

514 - VERAN P. et BUREAU Y.

Lupo-érythémato-viscérite maligne.
Sem. Hôp. Paris. 1950, 26, 2548-2551.

515 - VESEY J.M. et NELSON H.G.

Acute disseminated lupus erythematosus : report of the disease in a negro male.
Ann. Int. Med. 1950, 32, 565-571.

516 - VIRCHOW R.

Note historique sur le lupus.
Arch. Path. Anat. 1865 (Jan.), 32, 139-143.

517 - VOUTERS J.

Les endothélites rétiniennes.
Arch. Opht. 1958, 18, 3, 262-292.

518 - WAGENER H.P.

Retinal lesions in acute disseminate lupus erythematosus.
Amer. J. Med. Sci. 194 (Fev.), 211, 240-244.

519 - WAGNER B.M.

Histochemical studies of fibrinoid substances and other abnormal tissue proteins : III. Proteolysis of fibrinoids.
J. Mount. Sinaï Hosp. NY. 1957 (Nov.Déc.) 24, 1323-1330.

520 - WALSH J.R. et ZIMMERMAN H.J.

The demonstration of the "LE" phenomenon in patients with penicillin hypersensitivity.
Blood. 1953. (Janv.) 8, 65-71.

521 - WATRIN J., DUPERRAT B. et BEUREY J.

Le lupus érythémateux aigu.
Rapport au VIIIe congrés des dermatologistes de langue française. Nancy 1953.

522 - WATRIN J. et MERAND A.

Trois cas de lupo-érythémato-viscérite. Examen histologique des lésions cutanées.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1951 (Nov-Déc.), 5, 613-614.

523 - WEIL M.H.

Disseminated lupus erythematosus with massive hemorragic manifestations and paraplegia.
J. Lancet. 1955 (Août) 358-360.

524 - WEILL J.

Communication personnelle.

525 - WELLS G.C.

Amblyopia in lupus erythematosus.
Proc. Roy. Soc. Med. 1959 (Déc.), 52, 1031-1032.

526 - WILKINSON M. et SACKER L.S.

The lupus erythematosus cell and its significance.
Brit. Med. J. 1957, 2, 661-665.

527 - WILSKE K.R., SHALIT I.E., WILLKENS R.F. et DECKER S.L.

Findings suggestive of systemic lupus erythematosus in subjects on chronic anticonvulsivant therapy.
Arth. Rheum. 1965, 8, 260-266.

528 - WOLFRAM S.

Uber porphyrinkclik.
Hautarzt. 1952, 3, 298. Cité par HARRIS 1966. 201.

529 - WOODBURY D.M. et SAYERS G.

Effect of adreno-corticotrophic hormone, cortisone and desoxycortistérone on brain excitability.
Pro. Soc. Exper. Biol. Med. 1950, 75, 398-403.

530 - WORTHINGTON J.W. Jr., BAGGENSTOSS A.H. et HARGRAVES M.M.

Significance of hematoxylin bodies in the necropsy diagnosis of systemic lupus erythematosus.
Amer. J. Path. 1959 (Sept-Oct.), 35, 955-969.

531 - YARDUMIAN K. et KLEINERMAM J.

Arch. Int. Med. 1949, 89, 1-26.
Cité par DELARUE. 1957. 108.

532 - YVONNEAU M. et FELDMAN N.

Effects psychotropes d'un antimalarique de synthèse.
Presse Med. 1965, 73, 13, 705-708.

533 - ZEEK P.M., SMITH C.C. et WEETER J.C.

Studies on periarteritis nodosa. Differenciation between the vascular lesions of periarteritis nodosa et hypersensibility.
Amer. J. Path. 1948 (Juil.) 24, 889-917.

534 - ZELLER et MALLORY.

Case records of the massachussetts general hospital (case 27.402).
New-Engl. J. Med. 1941. 225, 549-552.

535 - ZETTERSTROM R. et BERGLUND G.

Systemic lupus erythematosus in childhood.
Acta. Pediat. 1956, 45, 189-204.

536 - ZIFF M.

Genetics, hypersensibility and connective tissue diseases.
Am. J. Med. 1961, 30, 1-7.

537 - ZIMMER F.E. et HARGRAVES M.M.

Symposium on systemic lupus erythematosus ; effect of blood coagulation on L.E. Cell formation.
Proc. Mayo. Clin. 1952 (Oct. 22), 27, 424-430.

538 - ZINGALE S.B., MINZER L., ROSENBERG B. et LEE S.L.

Drug-induced lupus like syndrome. Clinical and laboratory syndrome similar to systemic lupus erythematosus following antituberculosis therapy. Report of a case.
Arch. Intern. Med. (Chicago) 1963 (juil.), 112, 63-66.

539 - ZINGALE S.B., SANCHEZ S.G. et MANNI J.A.

Appearance of anticoagulant factors and certain "autoimmune" antibodies following antigenic stimulation with blood group substances in patients with systemic lupus erythematosus.
Arth. Rheum. 1963 (oct.), 6, 581-598.

ADDENDUM

LEE S.L., RIVERO I., SIEGEL M.

Activation of systemic lupus erythematosus by drugs.
Arch. Intern. Med. 1966 (mai), 117, 620-626.

T A B L E D E S M A T I E R E S

Pages

INTRODUCTION

HISTORIQUE 1

PREMIERE PARTIE : ETUDE CLINIQUE

A - Les crises d'épilepsie

I - Caractéristiques générales 14

II - Etude clinique 19

1 - Revue des observations rapportées dans la littérature 19

2 - Caractères cliniques et électroencéphalographiques 27

1 - Caractères cliniques 27

A - Les tableaux cliniques 27

B - Date d'apparition des accidents comitiaux dans le cadre du L.E.D. ... 28

C - L.E.D., grossesse et crises convulsives 30

D - Association à d'autres manifestations neuro-psychiques 32

2 - Caractères électroencéphalographiques .

A - Lors des crises comitiales 33

B - En dehors des crises comitiales ... 35

III - Facteurs prédisposants ou déterminants

1 - Incidence de la corticothérapie 37

2 - Rôle d'autres agents thérapeutiques 40

- Antipaludéen de synthèse

- Thérapeutique immuno-suppressive.

3 - Les "syndromes lupoïdes" induits ou révélés par la thérapeutique anticomitiale 41

- Observations rapportées dans la littérature 42
- Interprétation des faits 46

. Circonstances d'apparition 46
. Etude clinique 48
. Expérimentation clinique 51
. Mécanisme pathogénique 52

IV - Corrélations anatomo-cliniques 54

B - Les manifestations psychiatriques

I - Caractéristiques générales 56

II - Etude clinique

1 - Revue des observations rapportées dans la littérature 59

2 - Caractères cliniques

A - Tableaux cliniques 69

B - Classification étio-pathogénique 72

C - Mode d'apparition des troubles psychiques au cours du L.E.D. 74

D - Association à des manifestations neurologiques 76

III - Facteurs prédisposants ou déterminants

1 - Anomalies antérieures de la personnalité 78

2 - Incidence de la corticothérapie 80

1 - Les faits .....
2 - Discussion

3 - Troubles psychiques induits par les antimalariques de synthèse 86

4 - Autres facteurs 87

IV - Critères de spécificité des manifestations psychiques.

1 - Les critères 88

2 - Les lésions du système nerveux central 89

V - Traitement

I - Traitement de la poussée aiguë du L.E.D. 91

A - Traitement corticoïde

B - Les autres thérapeutiques

II - Traitement psychiatrique 92

- Neuroleptiques
- Thérapeutiques de choc.

III - Résultats du traitement corticoïde 93

C - Les autres atteintes du Système Nerveux Central

I - Les syndromes neurologiques encéphalo-méningés

1 - Les céphalées 95
Troubles sensitifs subjectifs.

2 - Les déficits moteurs 98

1 - Hémiplégie 98
2 - Monoplégie 102

3 - Les mouvements choréiques 103

4 - Les autres manifestations encéphaliques

1 - Troubles de vision 112
2 - Paralysies des nerfs crâniens 112
3 - Syndromes labyrinthiques 113
4 - Syndromes cérébelleux
5 - Syndromes extra-pyramidaux
6 - Ophtalmoplégie internucléaire 114
7 - Encéphalite

5 - Les manifestations méningées 115

1 - Généralités 115
2 - Tableaux cliniques 117

A - Manifestation prémonitoire 117

B - A la phase aiguë du L.E.D. 118

- Syndrome méningé et comitialité 118
- Syndrome méningé et autres manifestations neurologiques 120
- Syndrome méningé et troubles psychiques 121
- Manifestations méningées lors de neuropathies périphériques 121
- Associations fortuites 125

II - Les manifestations médullaires

A - Tableaux de Myélite aiguë 127

B - Syndromes médullaires dans un contexte de perturbations hématologiques 129

C - Tableaux de méningo-encéphalomyélite 129

D - Manifestations oculaires

1 - Revue de la littérature 131

2 - Caractéristiques cliniques 135

DEUXIEME PARTIE : ETUDE ANATOMIQUE

I - Systématisation des lésions du lupus érythémateux disséminé

A - Le concept des maladies du collagène 142

B - Les altérations des substances conjonctives inter-cellulaires

1 - Caractères histochimiques de la substance fibrinoïde 145

2 - Caractères morphologiques des lésions inter-cellulaires 148

a - La substance fondamentale

1 - La turgescence fibrinoïde
2 - La dégénérescence fibrinoïde

b - Les autres éléments figurés de la substance fondamentale.

C - La réaction cellulaire et topographie des lésions

1 - Généralités 148

2 - Caractères particuliers des lésions du L.E.D.. 150

a - Topographie des lésions intercellulaires . 150

b - L'atteinte nucléaire 153

1 - Corps hématoxyliques de GROSS 153
2 - Cellules de HARGRAVES 156
3 - Faits de signification discutée : les corps rouges de MONTGOMERY 158

D - Le mécanisme physiopathologique des lésions 158

1 - Réaction immunitaire humorale 159

2 - Réaction immunitaire dite d'immunité retardée. 162

II - Lésions neurologiques centrales au cours du lupus érythémateux disséminé.

A - Etude préliminaire des observations anatomiques publiées 164

1 - Lésions encéphaliques et méningées 164

a - Lésions cérébro-méningées 164

b - Lésions cérébelleuses associées aux précédentes 178

2 - Lésions médullaires 179
3 - Lésions diffuses méningo-encéphalo-médullaires. 181
4 - Lésions neuro-rétiniennes 185

B - Systématisation des lésions neurologiques centrales 189

III - Conclusion 194

TROISIEME PARTIE

I - LES CINQ OBSERVATIONS ANATOMO-CLINIQUES

Cas I 198
Cas II 208
Cas III 220
Cas IV 231
Cas V 241

II - COMMENTAIRES

A - Validité du diagnostic du lupus érythémateux disséminé 252

B - Caractéristiques anatomo-cliniques des cas étudiés. 254

1 - Caractéristiques cliniques 254
2 - Caractéristiques anatomiques 256

ICONOGRAPHIE 261

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

AGEMP